

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Desarrollo y validación de un nomograma de probabilidad de  
cáncer de próstata en hombres sanos referidos. Estudio de  
cohortes histórica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Natalia Pérez Romero**

DIRECTOR

**Jesús Moreno Sierra**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA DE PROBABILIDAD DE  
CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES SANOS REFERIDOS. ESTUDIO DE  
COHORTES HISTÓRICA.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

NATALIA PÉREZ ROMERO

DIRECTOR

JESÚS MORENO SIERRA





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN**

**EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de cirugía**

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA DE  
PROBABILIDAD DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN  
HOMBRES SANOS REFERIDOS. ESTUDIO DE  
COHORTES HISTÓRICA.**

**Tesis doctoral**

**NATALIA PÉREZ ROMERO**

**Madrid, 2020**

**Director JESÚS MORENO SIERRA**





*A mi familia, gracias a ellos me convertí en lo que soy. A mis padres por su ejemplo y a mi hermana por haberme hecho crecer tanto.*

*A Perri y a mis hijos por su constante apoyo, cariño y aliento.*

## AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Doctor Jesús Moreno Sierra; sin su estímulo no habría sido posible este proyecto.

A Cristina Fernández Pérez por su trabajo y dedicación.

A Marta Pérez Romero, que le ha dado forma y coherencia al trabajo.

A Manuel Fuentes y a Irene Serrano, por su entrega incondicional y a contrareloj.

A Mónica y a Macarena, que con su trabajo fin de grado despertaron el germen que finalmente acabó en este trabajo.

A Ángel Silmi, mi maestro, que ha estado siempre cual angelito protector guiándome, apoyándome y alentándome.

A Javier y a Isabel por ser amigos, compañeros y entender y aguantar los malos momentos. A Kike, a Marco, a Juan, por sus consejos.

A mis residentes, que me generan el impulso que muchas veces falta.

A mis compañeros, de los que aprendo a diario.

A mis hijos, que me enseñan cada rato algo nuevo y que mantienen en mi la sonrisa o las lágrimas, según toque.

A Perri, que de forma sintética, da sentido a todo.

Y por supuesto Gracias a los pacientes, que ponen sus esperanzas en mí, a los que debo la ilusión de continuar aprendiendo cada día y los que me dan a mí muchísimo más de lo que yo les puedo otorgar a ellos.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN EN ESPAÑOL .....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY IN ENGLISH .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
1.1. ESCENARIO DEL PROBLEMA: EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	14
1.1.1. Datos epidemiológicos relevantes .....	15
1.1.2. Diagnóstico del cáncer de próstata .....	16
1.1.3. Tratamiento del cáncer de próstata .....	20
1.2. ESTADO ACTUAL DEL SCREENING DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	21
1.2.1. Efectos dañinos del screening .....	26
1.2.2. Utilización del screening .....	30
1.2.3. Evidencia actual .....	31
1.2.4. Conclusiones .....	33
1.3. ACERCA DEL BIOMARCADOR MÁS FAMOSO: EL PSA.....	35
1.3.1. Qué es el PSA.....	37
1.3.2. Factores farmacológicos.....	39
1.3.3. Limitaciones en el diagnóstico de cáncer de próstata.....	40
1.3.4. Conclusiones .....	43
1.4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER .....	44
1.4.1. Herramientas predictivas .....	44
1.4.2. Modelos de regresión .....	45
1.4.3. Tablas de probabilidad .....	48
1.4.4. Comparación entre herramientas predictivas .....	48

<b>2.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
2.1.	JUSTIFICACIÓN .....	56
2.2.	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	57
2.3.	OBJETIVOS .....	58
2.3.1.	<i>Objetivo primario.....</i>	<i>58</i>
2.3.2.	<i>Objetivos secundarios.....</i>	<i>58</i>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>59</b>
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	60
3.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	60
3.3.	MUESTRA.....	61
3.4.	PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA .....	62
3.4.1.	<i>Indicación de biopsia .....</i>	<i>62</i>
3.4.2.	<i>Preparación para la biopsia .....</i>	<i>63</i>
3.4.3.	<i>Anestesia .....</i>	<i>63</i>
3.4.4.	<i>Procedimiento.....</i>	<i>63</i>
3.4.5.	<i>Estudio histopatológico .....</i>	<i>64</i>
3.5.	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	64
3.5.1.	<i>Variable dependiente .....</i>	<i>64</i>
3.5.2.	<i>Variables independientes .....</i>	<i>65</i>
3.6.	ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	66
3.6.1.	<i>Estudio descriptivo .....</i>	<i>66</i>
3.6.2.	<i>Estudio analítico o inferencial .....</i>	<i>66</i>
3.6.3.	<i>Desarrollo de un nomograma.....</i>	<i>69</i>
3.6.4.	<i>Valoración de la capacidad predictiva del modelo .....</i>	<i>69</i>
3.6.5.	<i>Aplicabilidad del modelo.....</i>	<i>70</i>

3.6.6. Validación interna.....	70
3.7. ASPECTOS ÉTICOS .....	71
3.7.1. Autorización comité ético .....	71
3.7.2. Confidencialidad de datos .....	72
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>73</b>
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE ESTUDIADA .....	74
4.2. REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL PARA CADA VARIABLE.....	80
4.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE .....	81
4.4. DESARROLLO DE NOMOGRAMA COMO REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL MODELO .....	83
4.5. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO .....	87
4.5.1. Discriminación.....	87
4.5.2. Calibración.....	91
4.5.3. Utilidad clínica.....	94
4.6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL MODELO .....	97
4.7. VALIDACIÓN INTERNA.....	98
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
5.1. PRINCIPALES MODELOS PARA PREDECIR EL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA PUBLICADOS .....	104
5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	107
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	108
5.4. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO .....	111
5.4.1. Número de cores o cilindros.....	112
5.4.2. Variables clínicas.....	114
5.4.3. Variables analíticas.....	117

5.4.4. Variables ecográficas .....	120
5.5. PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA.....	121
5.6. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO .....	123
5.7. PREDICCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA SIGNIFICATIVO.....	126
5.8. APLICACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS.....	127
5.9. UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA.....	129
5.10. COMPARACIÓN CON MODELOS DISPONIBLES.....	131
5.11. CONSIDERACIONES FINALES.....	136
5.12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	137
5.13. ALTERNATIVAS Y LÍNEAS FUTURAS .....	138
5.13.1. Nuevos biomarcadores.....	139
5.13.2. RMN MULTIPARAMÉTRICA.....	145
5.13.3. COMBINACIÓN DE HERRAMIENTAS.....	146
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXO 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA DE PRÓSTATA.....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO 2.- INFORME DE CEIC .....</b>	<b>173</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PSA Y LA PROBABILIDAD DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y DE CÁNCER DE ALTO GRADO.....	17
<b>TABLA 2.</b> GRADOS DE CARCINOMA DE PRÓSTATA SEGÚN ISUP 2014 Y RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN DE GLEASON .....	18
<b>TABLA 3.</b> GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA AEU.....	19
<b>TABLA 4.</b> RECOMENDACIONES SOBRE EL SCREENING DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....	22
<b>TABLA 5.</b> COMPARATIVA ENTRE ESTUDIOS ERS CP Y PLCO .....	24
<b>TABLA 6.</b> ESTUDIOS DE METAANÁLISIS DEL 2013 .....	32
<b>TABLA 7.</b> CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.....	60
<b>TABLA 8.</b> CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES PARA LA CONSTRUCCIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS .....	67
<b>TABLA 9.</b> DEFINICIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS ELABORADOS EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES QUE UTILIZA CADA MODELO .....	68
<b>TABLA 10.</b> CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE DE ESTUDIO .....	75
<b>TABLA 11.</b> COMPARATIVA ENTRE LOS GRUPOS SEGÚN EL RESULTADO DE LA BIOPSIA ...	79
<b>TABLA 12.</b> ANÁLISIS DE REGRESION LOGÍSTICA UNIVARIABLE .....	80
<b>TABLA 13.</b> ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE .....	82
<b>TABLA 14.</b> ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE .....	82
<b>TABLA 15.</b> ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE .....	83
<b>TABLA 16.</b> ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE .....	86

<b>TABLA 17.</b> ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE. ....	86
<b>TABLA 18.</b> ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS MODELOS 1 Y 2, DEL PSA Y DEL MODELO QUE COMBINA PSA Y TR.....	88
<b>TABLA 19.</b> ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS MODELOS 3 Y 4, DEL PSA Y DEL MODELO QUE COMBINA PSA Y TR.....	89
<b>TABLA 20.</b> ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS MODELOS 5 Y 6, DEL PSA Y DEL MODELO QUE COMBINA PSA Y TR.....	90
<b>TABLA 21.</b> ÁREA BAJO LA CURVA DEL MODELO 7 Y DEL PSA .....	91
<b>TABLA 22.</b> BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO QUE PREDICE CUALQUIER CÁNCER. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW .....	91
<b>TABLA 23.</b> BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO QUE PREDICE CÁNCER SIGNIFICATIVO. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW.....	91
<b>TABLA 24.</b> TABLA DE CLASIFICACIÓN. MODELO DE <b>CUALQUIER CÁNCER</b> .....	93
<b>TABLA 25.</b> TABLA DE CLASIFICACIÓN. MODELO DE <b>CÁNCER SIGNIFICATIVO</b> .....	93
<b>TABLA 26.</b> BENEFICIO NETO Y REDUCCIÓN NETA DE APLICAR EL MODELO COMPARADO CON EL USO AISLADO DEL PSA.....	97
<b>TABLA 27.</b> CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS PUBLICADOS	109
<b>TABLA 28.</b> CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS PUBLICADOS SOBRE BIOPSIAS DE REPETICIÓN .....	111
<b>TABLA 29.</b> NÚMERO DE CILINDROS O CORES OBTENIDOS E LAS BIOPSIAS.....	113
<b>TABLA 30.</b> NÚMERO DE CORES EN LOS ESTUDIOS EN BIOPSIAS DE REPETICIÓN .....	113
<b>TABLA 31.</b> MEDIAS DE EDAD EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS .....	114
<b>TABLA 32.</b> RANGOS DE PSA Y MEDIA DE PSA EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS .....	118

<b>TABLA 33.</b> RANGOS DE PSA Y MEDIA DE PSA EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN BIOPSIAS DE REPETICIÓN.....	119
<b>TABLA 34.</b> TASA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS.....	122
<b>TABLA 35.</b> TASA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN BIOPSIAS DE REPETICIÓN .....	123
<b>TABLA 36.</b> CAPACIDAD PREDICTIVA DE CÁNCER DE PRÓSTATA, MEDIDA COMO AUC EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS .....	124
<b>TABLA 37.</b> CAPACIDAD PREDICTIVA DE CÁNCER DE PRÓSTATA, MEDIDA COMO AUC EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN BIOPSIAS DE REPETICIÓN .....	125
<b>TABLA 38.</b> CAPACIDAD PREDICTIVA DE CÁNCER DE ALTO GRADO, MEDIDA COMO AUC EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS .....	126
<b>TABLA 39.</b> TABLA COMPARATIVA DE LAS PROBABILIDADES DE CÁNCER DADAS POR LA CALCULADORA DESARROLLADA EN EL ESTUDIO Y LAS DISPONIBLES ON-LINE MEDIANTE LA APLICACIÓN DE DOS CASOS EJEMPLO .....	136
<b>TABLA 40.</b> NUEVOS BIOMARCADORES UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA COMPARADOS CON EL PSA.....	144

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CASOS DE TUMORES MÁS FRECUENTES EN ESPAÑA EN 2020.....	15
<b>FIGURA 2.</b> ESTIMACIÓN DE LA TASA DE MORTALIDAD EN EL MUNDO EN EL AÑO 2018 EN AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES. ....	16
<b>FIGURA 3.</b> PORCENTAJE DE CASOS DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SEGÚN EL ESTADÍO AL DIAGNÓSTICO .....	19
<b>FIGURA 4.</b> PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS SEGÚN EL ESTADÍO AL DIAGNÓSTICO .....	20
<b>FIGURA 5.</b> EJEMPLO DE CURVA DE ROC .....	50
<b>FIGURA 6.</b> GRÁFICO DE CALIBRACIÓN .....	52
<b>FIGURA 7.</b> CURVA DE DECISIÓN PARA UN MODELO DETERMINADO (MODELO 1) COMPARADA CON OTRO MODELO (MODELO 2). ....	54
<b>FIGURA 8.</b> DIAGRAMA DE FLUJO .....	74
<b>FIGURA 9.</b> NÚMERO DE BIOPSIAS REALIZADAS.....	76
<b>FIGURA 10.</b> NÚMERO DE CILINDROS OBTENIDOS .....	76
<b>FIGURA 11.</b> RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA .....	77
<b>FIGURA 12.</b> RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS BENIGNAS.....	77
<b>FIGURA 13.</b> RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS POSITIVAS SEGÚN GRADACIÓN DE GLEASON.....	78
<b>FIGURA 14.</b> RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS POSITIVAS SEGÚN GRADACIÓN ISUP .....	78



<b>FIGURA 15. RESULTADO SEGÚN EL NÚMERO DE BIOPSIA .....</b>	<b>79</b>
<b>FIGURA 16. CURVA ROC MODELO QUE PREDICE LA APARICIÓN DE CUALQUIER CÁNCER</b> .....	<b>84</b>
<b>FIGURA 17. NOMOGRAMA DE PREDICCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....</b>	<b>85</b>
<b>FIGURA 18. CURVA ROC DEL MODELO QUE PREDICE LA APARICIÓN DE CÁNCER</b> SIGNIFICATIVO.....	<b>87</b>
<b>FIGURA 19. CURVAS DE ROC MODELOS 1 Y 2 .....</b>	<b>88</b>
<b>FIGURA 20. CURVAS ROC: MODELOS 3 Y 4.....</b>	<b>89</b>
<b>FIGURA 21. CURVAS DE ROC MODELOS 5 Y 6 .....</b>	<b>90</b>
<b>FIGURA 22. CURVAS DE ROC MODELO 7 .....</b>	<b>91</b>
<b>FIGURA 23. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS ESPERADAS Y OBSERVADAS DE LA PRUEBA</b> DE HOSMER Y LEMESHOW, PARA EL MODELO QUE PREDICE <b>CUALQUIER CÁNCER</b> .....	<b>92</b>
<b>FIGURA 24. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS ESPERADAS Y OBSERVADAS DE LA PRUEBA</b> DE HOSMER Y LEMESHOW, PARA EL MODELO QUE PREDICE <b>CÁNCER SIGNIFICATIVO</b> .....	<b>92</b>
<b>FIGURA 25. GRÁFICO DE CALIBRACIÓN DEL MODELO QUE PREDICE <b>CUALQUIER CÁNCER</b></b> .....	<b>93</b>
<b>FIGURA 26. GRÁFICO DE CALIBRACIÓN DEL MODELO QUE PREDICE <b>CÁNCER</b></b> SIGNIFICATIVO.....	<b>94</b>
<b>FIGURA 27. CURVAS DE DECISIÓN PARA EL MODELO DESARROLLADO Y EL QUE UTILIZA</b> SOLAMENTE EL PSA.....	<b>96</b>

<b>FIGURA 28.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA EN EL RESULTADO DE LA BIOPSIA EN PACIENTE DE 60 AÑOS, CON COCIENTE DE PSA DE 32%, UN VOLUMEN DE PRÓSTATA DE 67CC, CON TACTO RECTAL NO SOSPECHO, SIN LESIONES EN LA ECOGRAFÍA Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....	98
<b>FIGURA 29.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA <b>SIGNIFICATIVO</b> EN EL RESULTADO DE LA BIOPSIA EN PACIENTE DE 60 AÑOS, CON COCIENTE DE PSA DE 32%, VOLUMEN DE PRÓSTATA 67CC Y CON TACTO RECTAL NO SOSPECHOSO .....	98
<b>FIGURA 30.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR NUESTRA CALCULADORA AL CASO EJEMPLO 1 .....	133
<b>FIGURA 31.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR LA CALCULADORA AMERICANA AL CASO EJEMPLO 1 .....	133
<b>FIGURA 32.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR LA CALCULADORA EUROPEA AL CASO EJEMPLO 1 .....	134
<b>FIGURA 33.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR NUESTRA CALCULADORA AL CASO EJEMPLO 2 .....	134
<b>FIGURA 34.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR LA CALCULADORA AMERICANA AL CASO EJEMPLO 2 .....	135
<b>FIGURA 35.</b> PROBABILIDAD DE CARCINOMA DE PRÓSTATA, CUALQUIERA Y UNO SIGNIFICATIVO AL APLICAR LA CALCULADORA EUROPEA AL CASO EJEMPLO 2 .....	135

## ABREVIATURAS (en orden alfabético)

<b>AF</b>	Antecedentes familiares.
<b>ACT</b>	Alfa-1- antiquimiotripsina.
<b>AEU</b>	Asociación Europea de Urología.
<b>AUA</b>	Asociación Americana de Urología.
<b>AMG</b>	Alfa-2-macroglobulina.
<b>ASAP</b>	Proliferación microacinar atípica.
<b>AUC</b>	Área bajo la curva.
<b>BP</b>	Biopsia de próstata.
<b>CaP</b>	Cáncer de próstata.
<b>cc</b>	Centímetros cúbicos.
<b>cm</b>	Centímetros.
<b>DCA</b>	Análisis de curva de decision.
<b>DE</b>	Desviación estándar.
<b>ERSPC</b>	Estudio randomizado europeo de screening de cáncer de próstata.
<b>FDA</b>	Food and drug administration. Agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos.
<b>HBP</b>	Hiperplasia benigna de próstata.
<b>HGPIN</b>	Neoplasia intraepitelial de alto grado.
<b>IC</b>	Intervalo de confianza.

<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology.
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network.
<b>ng/ml</b>	Nanogramo / mililitro.
<b>OR</b>	Odds ratio.
<b>PCPT</b>	Estudio Americano para la prevención de cáncer de próstata.
<b>PHI</b>	Prostate health Index. Índice de salud prostática.
<b>PLCO</b>	Estudio de screening de cáncer de próstata, pulmón, colorectal y ovario.
<b> ProtecT</b>	Prostate Testing for cancer and treatment.
<b>PSA</b>	Antígeno prostático específico.
<b>PSAD</b>	Densidad de PSA.
<b>QUALY'S</b>	Años ajustados por calidad de vida.
<b>REDECAN</b>	Red española de registros del cáncer.
<b>RMN</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic.
<b>RTU</b>	Resección transurethral.
<b>SEM</b>	Sin evidencia de malignidad.
<b>SEER</b>	Programa de Surveillance, Epidemiology, and End Results.
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología médica.
<b>TNM</b>	Clasificación clínica de tumor, ganglios y metástasis.
<b>USPSTF</b>	US Preventive Services Task Force.
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo.

# **RESUMEN EN ESPAÑOL**

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA DE PROBABILIDAD DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES SANOS REFERIDOS. ESTUDIO DE COHORTES HISTÓRICA.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, uno de los más prevalentes en varones en el mundo, presenta una importante heterogenicidad. Debido a su amplio espectro de comportamientos, se han centrado muchos esfuerzos en crear herramientas predictivas que ayuden a realizar recomendaciones basadas en la evidencia a nivel individual.

El diagnóstico se hace mediante biopsia. La decisión de realizarla se basa en la sospecha clínica o biológica. El PSA se ha convertido en el principal marcador utilizado para indicar una biopsia de próstata. No obstante son más que reconocidas sus limitaciones en términos de sensibilidad y especificidad a la hora de predecir un cáncer de próstata.

Debido a la complejidad que supone en muchas ocasiones la decisión de biopsiar o no la próstata, se han desarrollado nomogramas predictivos y redes neuronales artificiales como herramientas de ayuda al clínico a seleccionar los varones a los que biopsiar. Estas herramientas combinan varios factores de riesgo, además de los valores de PSA, de forma que el valor predictivo de PSA para definir el riesgo de cáncer de próstata mejora de forma significativa.

## JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los nomogramas predictivos utilizados como ayuda para tomar la decisión de biopsiar o no a un paciente individual, no constituyen en la actualidad una

práctica clínica estándar, a pesar de haber mostrado una mejor precisión para predecir un cáncer de próstata, que el uso aislado de los valores de PSA.

Se han publicado muchos modelos predictivos. En todos se demuestra, cómo su utilización mejora las tasas de detección de cáncer, evita biopsias innecesarias y es por tanto superior a los métodos convencionales basados en PSA y tacto rectal.

Los nomogramas disponibles tienen la desventaja de estar basados en una población diferente a la que se pretende aplicar. Por otra parte, los que están disponibles para su uso on-line, se basan en biopsias sextantes, que no son la práctica clínica actual.

Por lo tanto el desarrollo de un nomograma a partir de una muestra de nuestra población para aplicarlo en hombres que son remitidos a la consulta de Urología por sospecha de cáncer de próstata, mejora la tasa de detección del cáncer y evita la realización de biopsias innecesarias.

El objetivo principal de este estudio es generar un nomograma predictivo de la probabilidad o riesgo de cáncer de próstata en los varones de nuestro medio y analizar su capacidad predictiva.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo o cohortes histórica entre los años 2013 y 2015.

La población de estudio la forman varones remitidos al Servicio de Urología por sospecha de cáncer de próstata a los que, por este motivo, se les realiza una biopsia de próstata. Las indicaciones de biopsia son la existencia de un tacto rectal sospechoso o la elevación de los niveles de PSA por encima de 4 ng/ml o en niveles menores a juicio del urólogo, por elevación desde un valor previo.

Se lleva a cabo un análisis descriptivo de los datos. Posteriormente se analiza la posible relación de cada variable. Para ello se aplica una regresión logística condicional (intrapaciente) con cada una de las variables. Aquellas variables que muestren una significación estadística en el modelo univariable se introducirán conjuntamente en un modelo de regresión logística multivariable.

Se elabora un nomograma, como representación gráfica del modelo de regresión logística multivariable obtenido.

Para estudiar la seguridad predictiva del modelo usamos la calibración, representada mediante un gráfico de calibración y el test de Hosmer y Lemeshow y la capacidad discriminativa, medida mediante el área bajo la curva (AUC) de ROC.

Se comparan las AUC de las curvas de ROC del modelo completo con el modelo resultante de la utilización exclusiva del valor del PSA y el tacto rectal, se analiza y compara así mismo el efecto que tiene cada una de las variables en la capacidad predictiva.

Por último comprobamos si el modelo resulta clínicamente útil, para lo cual establecemos el punto de corte óptimo de predicción, calculando sus beneficios netos y las curvas de decisión de Vickers.



Se realiza una validación interna del nomograma mediante muestreo de 200 muestras por *bootstrap*.

## RESULTADOS

El nomograma desarrollado mejora la capacidad predictiva individual del PSA con un AUC que pasa de 0,483 a 0,781 cuando se utiliza además del PSA otras variables. En el modelo elegido no se incluye el valor total de PSA al disminuir predicción al modelo. Se utiliza el valor del cociente de PSA libre entre el total. Las otras variables se agrupan en clínicas y ecográficas, mejorando la predicción cuando se utilizan ambas. El modelo ajusta bien los datos según la prueba de Hosmer y Lemeshow.

## CONCLUSIONES

La utilización de un nomograma predictivo del resultado de la biopsia de próstata mejora respecto al uso exclusivo del PSA o incluso del uso de PSA y datos de tacto rectal. Se pone de manifiesto la escasa sensibilidad de este marcador para diagnosticar cáncer de próstata.



# **SUMMARY IN ENGLISH**

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A PROBABILITY NOMOGRAM OF PROSTATE CANCER IN REFERRED HEALTHY MEN. HISTORICAL COHORT STUDY.

## INTRODUCTION

Prostate cancer, one of the most prevalent in men in the world, presents significant heterogeneity. Due to their broad spectrum of behaviors, many efforts have been focused on creating predictive tools that help make evidence-based recommendations at the individual level.

The diagnosis is made by biopsy. The decision to perform it is based on clinical suspicion. PSA has become the main marker used to indicate a prostate biopsy.

However, its limitations in terms of sensitivity and specificity when predicting prostate cancer are worldwide recognized.

Due to the complexity of the decision to biopsy the prostate on many occasions, predictive nomograms and artificial neural networks have been developed as tools to help the clinician select the men to biopsy. These tools combine several risk factors, in addition to PSA values, so that the predictive value of PSA to define the risk of prostate cancer improves significantly.

## JUSTIFICATION, HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

Predictive nomograms used to aid in deciding whether or not to biopsy an individual patient do not currently constitute standard clinical practice, despite having shown better accuracy in predicting prostate cancer, than the isolated use of PSA values.

Many predictive models have been published. In all of them it is demonstrated how its use improves cancer detection rates, avoids unnecessary biopsies and is, therefore, superior to conventional methods based on PSA and digital rectal examination.

The available nomograms have the disadvantage of being based on a different population than the one intended to be applied to. On the other hand, those that are available for an online use are based on sextant biopsies, which are not a clinical practice currently.

Therefore, the development of a nomogram from a sample of our population to apply to men who are referred to the urology clinic for suspected prostate cancer, improves the cancer detection rate and avoids unnecessary biopsies.

The main objective of this study is to generate a predictive nomogram of the probability or risk of prostate cancer in males in our setting and analyze its predictive capacity.

## **MATERIAL AND METHODS**

A retrospective or historical cohort study will be designed.

The study population is made up of men referred to the urology service for suspected prostate cancer who, for this reason, undergo a prostate biopsy. The biopsy indications are the existence of a suspicious digital rectal examination or the elevation of PSA levels above 4 ng / ml or at lower levels in the opinion of the urologist, due to elevation from a previous value.

A descriptive analysis of the data is carried out. Subsequently, the possible relationship of each variable is analyzed. For this, a conditional (intra-patient)

logistic regression is applied with each of the variables. Those variables that show statistical significance in the univariate model will be entered together in a multivariable logistic regression model.

A nomogram is prepared, as a graphic representation of the multivariable logistic regression model obtained.

To study the predictive safety of the model, we used calibration, represented by a calibration graph and the Hosmer and Lemeshow test, and the discriminative capacity, measured by the area under the curve (AUC) of ROC.

The AUC of the ROC curves of the complete model are compared with the model resulting from the exclusive use of the PSA value and digital rectal examination, and the effect that each of the variables has on predictive capacity is also analyzed and compared.

Finally, we check whether the model is clinically useful, for which we establish the optimal prediction cut-off point, calculating its net benefits and Vickers decision curves.

An internal validation of the nomogram is performed by sampling 1000 samples per bootstrap.

## RESULTS

The developed nomogram improves the individual predictive capacity of PSA with an AUC that goes from 0.483 to 0.781 when other variables are used in addition to PSA. In the chosen model, the total value of PSA is not included when decreasing prediction to the model.

The value of the free PSA ratio between the total is used. The other variables are grouped into clinical and ultrasound, improving the prediction when both are used. The model fits the data well according to the Hosmer and Lemeshow test.

## CONCLUSIONS

The use of a predictive nomogram of the result of the prostate biopsy improves with respect to the exclusive use of PSA or even the use of PSA and digital rectal examination. The low sensitivity of this marker to diagnose prostate cancer is revealed.





# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. ESCENARIO DEL PROBLEMA: EL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer de próstata es uno de los más prevalentes en varones en todo el mundo. Continúa existiendo gran controversia tanto en su diagnóstico y screening como en su tratamiento. Gran parte de esta discrepancia se debe a la heterogénea historia natural de esta enfermedad.

Debido al amplio espectro de comportamientos del cáncer de próstata, se han centrado muchos esfuerzos en crear herramientas predictivas que ayuden a realizar recomendaciones basadas en la evidencia a nivel individual [1].

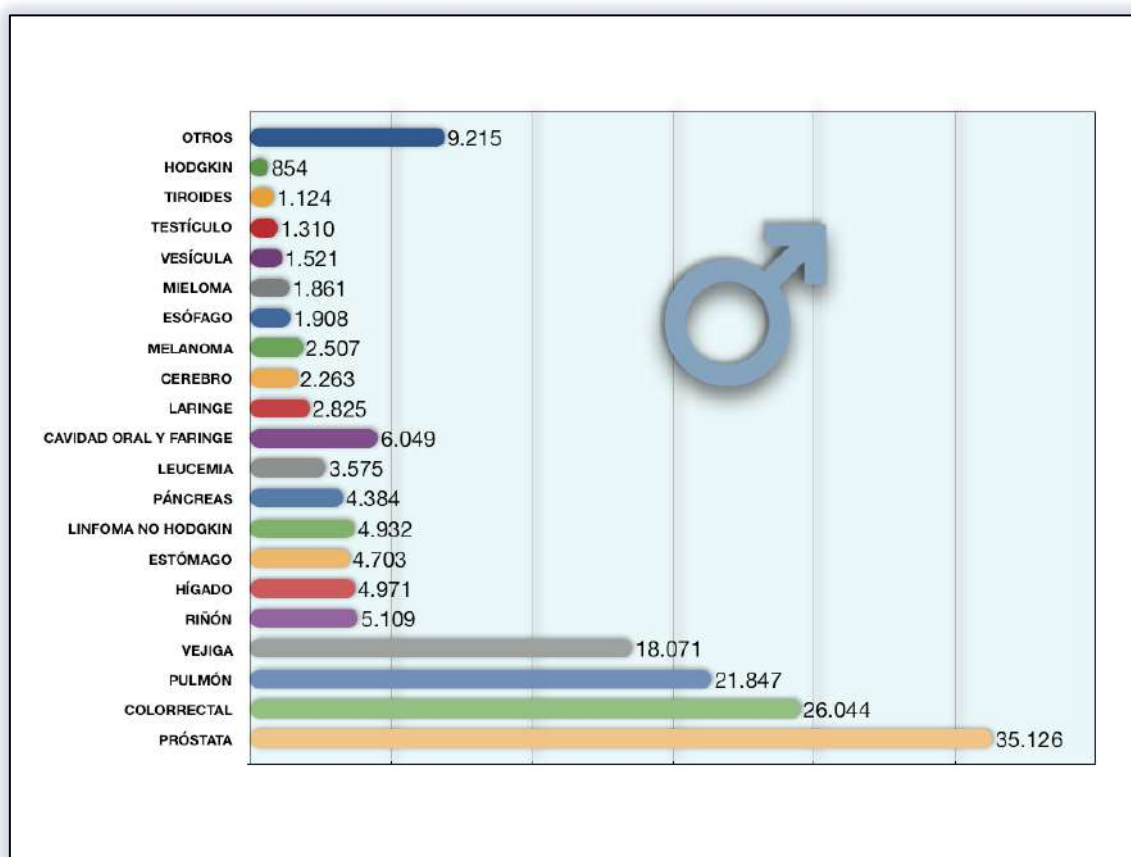
La realización del screening mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA) es una práctica ampliamente extendida por el mundo. Datos de una encuesta poblacional en EEUU muestran que en 2010 se realizaba screening el 33,2% de los varones en EEUU entre 50-59 años y un 51,2% de los de 60-74 años [2].

El cáncer de próstata tiene una historia natural variable, desde formas indolentes hasta otras muy agresivas, con una fase pre-clínica muy larga.

Los factores de riesgo en los que se ha encontrado asociación son: edad, raza (afroamericana), historia familiar, existencia de una biopsia previa negativa que se asocia a menor riesgo, tacto rectal sospechoso y volumen prostático. Con respecto al volumen de próstata se ha encontrado una asociación inversa, siendo más probable la existencia de cáncer cuanto menor es el volumen.

### 1.1.1. Datos epidemiológicos relevantes

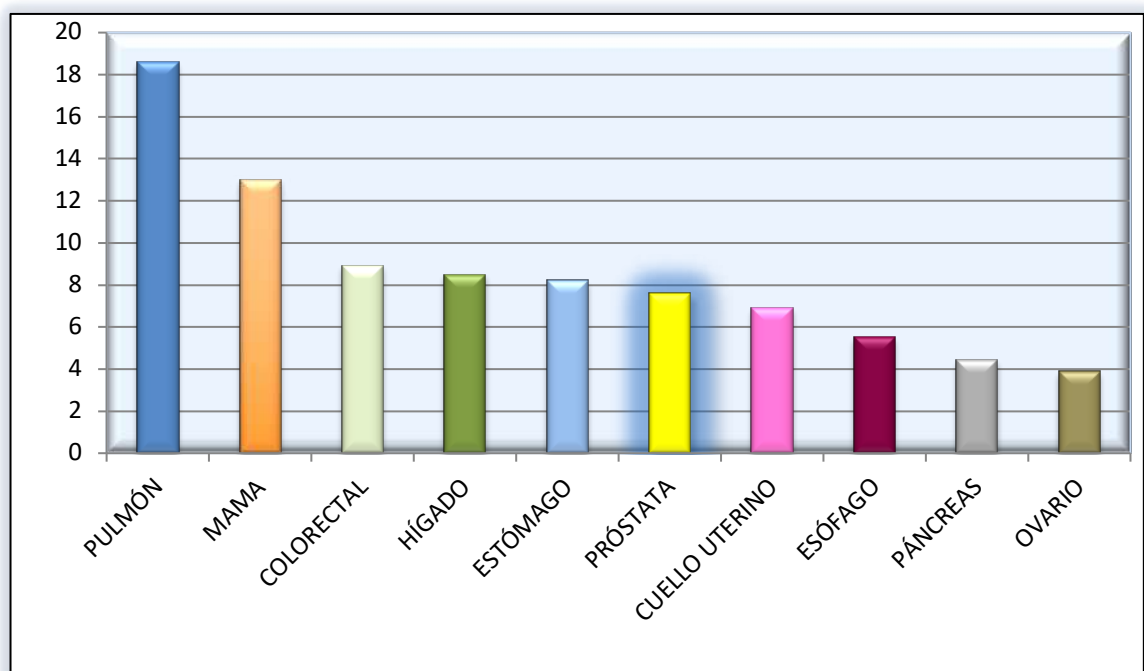
El cáncer de próstata es, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el tumor más frecuentemente diagnosticado en varones en España en el año 2020 (35.126 casos) [3].



**Figura 1:** Número estimado de nuevos casos de tumores más frecuentes en España en 2020. Elaboración propia con los datos proporcionados por los registros de cáncer de España. [último acceso el 8/05/20]. Accesible en: <http://www.redecan.es>

A nivel mundial es la segunda neoplasia maligna en varones, el tumor urológico más frecuente y una importante causa de morbi-mortalidad. Se estimó una mortalidad de 307.000 hombres, siendo el cáncer de próstata la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y la octava en global [4].

En Europa, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres, con una incidencia de 214 casos por 1000 hombres, superando en número al cáncer de pulmón y el colorrectal. Constituye aproximadamente el 15% de los tumores malignos en hombres en los países desarrollados y el 4% en los países en desarrollo.



**Figura 2.** Estimación de la tasa de mortalidad en el mundo en el año 2018 en ambos sexos y todas las edades.  
Elaboración propia con los datos de GLOBOCAN 2018.

Probablemente el número de años de vida perdidos por causa del cáncer es un mejor indicador. El cáncer de próstata, dado que 1/3 de las muertes se produce en los mayores de 80 años, ocupa el sexto lugar.

### 1.1.2. Diagnóstico del cáncer de próstata

El diagnóstico de cáncer de próstata se hace en base al estudio anatomopatológico. La pieza de estudio procede de cilindros prostáticos

obtenidos mediante biopsia ecodirigida, habitualmente por vía transrectal aunque también se puede realizar transperineal. Esta técnica fue introducida por Hodge en 1989 [5]. En la actualidad la indicación de realización de una biopsia de próstata para descartar un cáncer viene dada bien por la existencia de un tacto rectal sospechoso, por una elevación del PSA<sub>total</sub> o por un valor del cociente de PSA<sub>libre</sub>/total <15%. El límite de normalidad de este marcador no está establecido y varía en función de la edad. El nivel de corte clásico de 4 ng/ml comienza a ser cuestionado tras los estudios de Thomson, en los que se evidencia que la probabilidad de carcinoma de próstata con niveles bajos de PSA no es desdeñable, incluidas las formas no indolentes [6] (Tabla 1).

**Tabla 1.** Relación entre los niveles de PSA y la probabilidad de cáncer de próstata y de cáncer de alto grado.

NIVEL DE PSA (ng/ml)	RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA (%)	RIESGO DE CÁNCER ALTO GRADO* (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

\* Grado ISUP  $\geq 2$ . [11] Relación entre los niveles de PSA y la probabilidad de cáncer de próstata y de cáncer de alto grado. \* Grado ISUP  $\geq 2$  [11]

La prueba de imagen clásica, la ecografía transrectal, se utiliza para guiar la biopsia sistemática, pero no es una buena prueba diagnóstica por su escasa sensibilidad [7]. En los últimos años se ha desarrollado el uso de la resonancia magnética multiparamétrica, que junto con alguna técnica funcional, ha demostrado una buena sensibilidad en la detección de carcinomas de alto grado [8]. La recomendación actual en base a la evidencia publicada, es realizar la resonancia magnética multiparamétrica tras una biopsia previa negativa [9].

El estudio histológico del adenocarcinoma de próstata aporta además del diagnóstico de cáncer, datos sobre la agresividad del tumor. La clasificación de Gleason, propuesta en 1966, continúa vigente con alguna modificación. Se basa en parámetros arquitectónicos de las glándulas, el grado de diferenciación de las mismas y la relación entre tejido estromal y glandular. Con esto se establecen 5 patrones. El grado de Gleason surge de la suma de los dos patrones más frecuentes [10]. La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP), modifica la gradación de Gleason en la Conferencia de consenso de 2014 y reduce los grados a 5 (Tabla 2) [11].

**Tabla 2.** Grados de carcinoma de próstata según ISUP 2014 y relación con la clasificación de Gleason

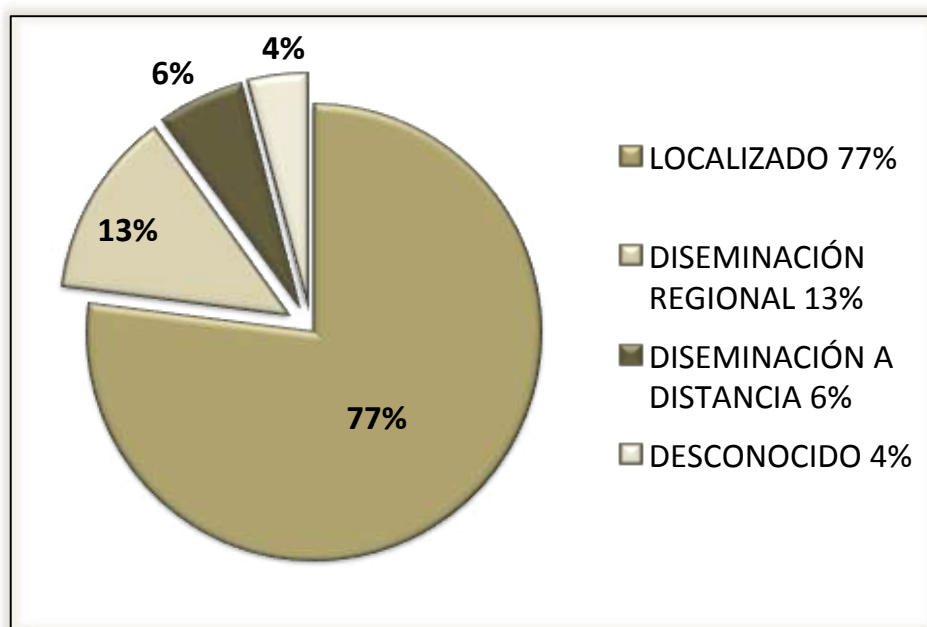
DEFINICIÓN	GRADO DE GLEASON	GRADO ISUP 2014
Solo glándulas individuales y bien diferenciadas	<b>2-6</b>	<b>1</b>
Predominantemente glándulas bien formadas con menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o poco formadas	<b>7 (3+4)</b>	<b>2</b>
Predominio glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas, con menor componente de bien formadas	<b>7 (4+3)</b>	<b>3</b>
Solo cribiformes, mal formadas o fusionadas, o predominio de bien formadas con menor componente de necrosis o ausencia de diferenciación glandular o necrosis	<b>8</b>	<b>4</b>
Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas	<b>9-10</b>	<b>5</b>

El grado histológico, el valor del PSA y el estadiaje según la clasificación clínica de tumor, ganglios y metástasis (TNM), permiten la estratificación del carcinoma en grupos de riesgo que, al agrupar pacientes de similares características, permite una mejor valoración pronóstica y terapéutica. Se muestra en la tabla 3 la clasificación establecida por la Asociación Europea de Urología (AEU), que se basa fundamentalmente en los estudios de D'Amico [12].

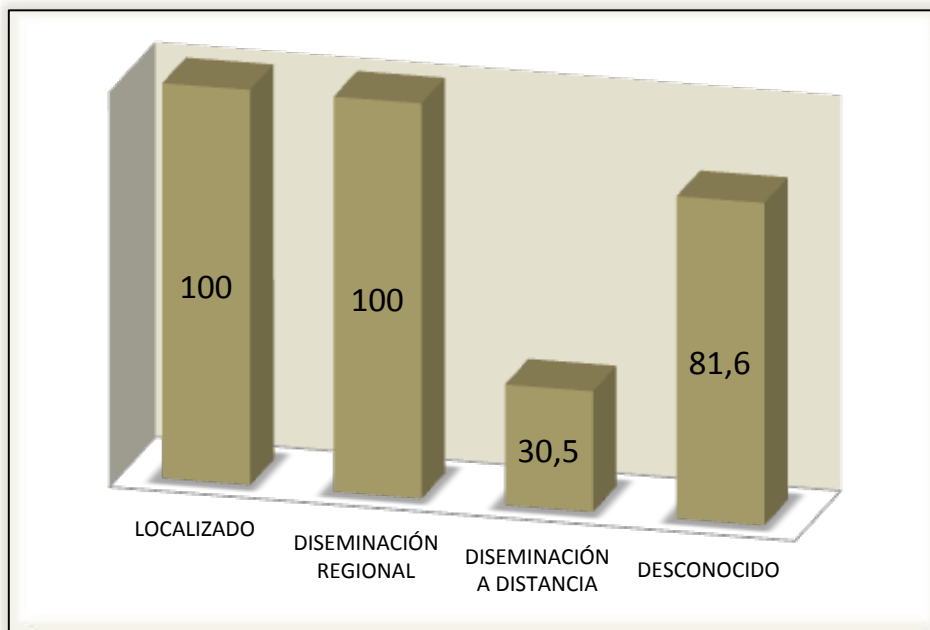
**Tabla 3.** Grupos de riesgo de recidiva bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado según la clasificación de la AEU.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt; 10 ng/ml</li> <li>• y Gleason &lt;7 (ISUP 1)</li> <li>• y cT1-T2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA 10-20 ng/ml</li> <li>• o Gleason 7 (ISUP 2-3)</li> <li>• o cT2b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &gt;20 ng/ml</li> <li>• o Gleason &gt;7 (ISUP 4-5)</li> <li>• o cT2c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier PSA</li> <li>• Cualquier Gleason (cualquier ISUP)</li> <li>• y cT3-T4 o N+</li> </ul>
<b>Localizado</b>			<b>Localmente avanzado</b>

Según el programa de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) en sus datos del 2009 al 2015, la mayoría de los carcinomas de próstata se diagnostican en estadio localizado. La supervivencia a 5 años en este estadio es del 100% [13]. Véanse figuras 3 y 4.



**Figura 3.** Porcentaje de casos de adenocarcinoma de próstata según el estadio al diagnóstico



**Figura 4.** Porcentaje de supervivencia a 5 años según el estadio al diagnóstico

### 1.1.3. Tratamiento del cáncer de próstata

Hay diversas modalidades terapéuticas que dependen fundamentalmente del estadiaje clínico y del grupo de riesgo. En los carcinomas de próstata localizados, por tanto sin evidencia de diseminación del tumor más allá de la glándula prostática, las opciones terapéuticas incluyen desde la vigilancia activa del tumor, la espera a iniciar un tratamiento cuando el tumor avance y conlleve síntomas, la cirugía radical y diversas modalidades de radioterapia. Para los tumores localmente avanzados suele optarse por tratamientos combinados. En los tumores metastásicos el tratamiento de elección es el bloqueo androgénico. Este bloqueo puede realizarse mediante orquiectomía pero más habitualmente se realiza farmacológicamente. Existe la posibilidad en este estadio de realizar una espera vigilada en aquellos pacientes con escasa esperanza de vida y en los que los efectos del bloqueo androgénico puedan ser más perjudiciales que



el propio tumor. En las fases más avanzadas de la enfermedad cuando, el tumor se muestra resistente a la acción del bloqueo androgénico, se requiere de tratamiento quimioterápico sistémico. Se han desarrollado en los últimos años, diversas moléculas que de forma previa o posterior a la quimioterapia, mediante un mecanismo de bloqueo del receptor androgénico, consiguen aumentar la supervivencia con mejorías significativas en la calidad de vida de estos pacientes [14].

## **1.2. ESTADO ACTUAL DEL SCREENING DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

La comunidad médica sigue dividida en cuanto a la recomendación o no del screening poblacional del cáncer de próstata mediante determinación de PSA, incluso después de un cuarto de siglo utilizándolo y tras completarse los dos grandes estudios que evalúan sus efectos. Tras la publicación de los dos mayores ensayos randomizados sobre el screening de cáncer de próstata basado en la determinación de PSA, el Estudio Randomizado Europeo de Screening de Cáncer de Próstata (ERSPC) y el estudio americano de screening de cáncer de Próstata, Pulmón, Colorectal y Ovario (PLCO); diferentes sociedades y entidades han recomendado no realizar de rutina el screening. Así lo hacen en 2012, la U.S preventive Services Task Force [15] salvo en grupos de alto riesgo de cáncer; la Canadian Task Force on Preventive Health Care en 2014 [16] y el American College of Preventive Medicine en 2016 [16].

En los años sucesivos otras organizaciones y sociedades profesionales de Norte América continúan manifestándose en contra del screening, pero introducen el concepto de compartir la decisión con el paciente tras una exhaustiva explicación de los riesgos y beneficios de esta medida. Se muestra en la tabla 4 un resumen de las recomendaciones realizadas por diferentes organizaciones y asociaciones.

**Tabla 4.** Recomendaciones sobre el screening de cáncer de próstata

AÑO	ORGANIZACIÓN	RECOMENDACIÓN
2010	American Cancer Society (18)	Decisión tras información de pros-contras a >50, >45 con alto riesgo (AF y afroamericanos) y >40 con muy alto riesgo(más de 1 AF diagnosticado joven) Cada 2 años si PSA<2,5 y anualmente si >2,5
2012	U.S Preventive Services Task Force (15)	Recomienda en contra de la detección sistemática a cualquier edad
2012	American Academy of Family Physicians (19)	Recomienda en contra del screening a cualquier edad
2013	American Urological Association (20)	Decisión compartida en los varones de 55 a 69 años de edad y en grupo de riesgo (AF y afroamericanos) No realizar screening en otro rango de edad o sin FR.
2014	Canadian Task Force on Preventive Health Care (16)	Recomienda en contra del screening a cualquier edad
2015	American College of Physicians (21)	Discutir beneficios y perjuicios para varones de 50 a 69 años de edad y realizar cribado sólo si se expresa una clara preferencia por el cribado; recomienda contra la detección en otras edades
2015	European Society for Medical Oncology (22)	No recomienda el screening poblacional basado en PSA. No recomienda el screening en >70 años asintomáticos.
2016	American College of Preventive Medicine (17)	Recomienda en contra del screening a cualquier edad
2016	National Comprehensive Cancer Network (23)	Ofrecer la investigación después de una discusión de los riesgos y beneficios para los varones 45 a 75 años de edad; para varones mayores de 75 años debe ser hecho con precaución y sólo en varones muy sanos. PSA<1 cada 2-4 años; PSA 1-3 cada 1-2 años; PSA>3 o TR sospechoso: biopsia. >=60 años con PSA<1 y >75 con PSA<3, no más screening
2016	UK National Screening Committee (24)	No recomienda el screening pero pone en marcha un programa de manejo del riesgo de cáncer de próstata, ofreciendo el test de PSA a varones >50 años informados.
2017	U.S Preventive Services Task Force (25)	55- 69: los varones deben considerar riesgos y beneficios y realizar una decisión individual a cerca de si realizar o no el screening basándose en sus valores y preferencias. No se recomienda el screening en los varones de 70 años o más.
2018	European Association of Urology (14)	En población seleccionada y bien informada y esperanza de vida 10-15 años: >50 años; >45 años con AF; afroamericanos, PSA>1 a los 40; PSA>2 a los 60. Debería haber un PSA basal a los 40-45 años. En población de riesgo hacer determinación cada 2 años, sin riesgo cada 8 años.

AF: antecedentes familiares; FR: factores de riesgo.

Según el ERSPC, en un análisis tras 13 años de seguimiento, se observa una reducción absoluta en la mortalidad cáncer específica de aproximadamente 1,28 muertes de cada 1000 varones sometidos a screening, lo que equivale a

que para evitar una muerte por cáncer de próstata hay que realizar el screening a 781 varones. Corresponde a una reducción relativa del riesgo del 21% [26]. Se ha evaluado incluso mediante un análisis de exceso de mortalidad obteniendo los mismos resultados [27].

El PLCO sin embargo no mostró reducción en la mortalidad cáncer específica. En la actualización más reciente, el riesgo resultó del 1,04 en el grupo de screening frente a los que no lo realizaron tras 15 años de seguimiento [28][29].

La diferencia entre encontrar una reducción de la mortalidad del 21% en el grupo del screening, que muestra el estudio Europeo y los resultados del estudio Americano, en el que no hallaron diferencias entre ambos grupos es tremendamente llamativa y ha motivado estudios y análisis en busca de una explicación.

La interpretación de los resultados de los ensayos es complicada por las diferencias en su diseño y adherencia. El PLCO utilizó un intervalo de screening más corto, anual en lugar de cada 2 o 4 años como en el estudio ERSPC. En el PLCO el límite para indicar biopsia es mayor (de 4 ng/ml frente a 3 ng/ml del ERSCP).

Por otra parte la incidencia de cáncer era mayor en América que en Europa antes de comenzar el estudio, lo cual indica unas diferencias en cuanto a población y métodos diagnósticos. Probablemente exista una mayor predisposición al screening y una menor tendencia a la biopsia en el PLCO.

Durante la fase de screening de este estudio y cada año del mismo, aproximadamente un 46% de la rama de control recibieron alguna determinación de PSA. Así, posiblemente el PLCO compara realmente los efectos de un programa de screening organizado frente a un screening oportunista, más que screening frente a no screening [30].

Se pueden observar las diferencias fundamentales entre ambos estudios en la tabla 5.

**Tabla 5.** Comparativa entre estudios ERSCP y PLCO

	ERSCP	PLCO
Diseño estudio	Multicéntrico europeo: 9 países	Multicéntrico US: 10 centros
N (tamaño muestra)	162.243	76.685
Edad población (años)	50-74	55-74
Límite PSA para screening	3 ng/ml.	4 ng/ml
Intervalo de screening	cada 2-4 años	anual
Objetivo primario	Mortalidad por cáncer de próstata.	Mortalidad por cáncer de próstata.
Resultados	Reducción del riesgo de muerte por cáncer de próstata del 21% (RR=0.79, 95% CI 0.69-0.91, p=0.001)	No diferencias significativas en mortalidad cáncer específica entre los grupos. (RR = 1.09, 95% CI = 0.87-1.36).
Limitaciones	Heterogenicidad entre centros Seguimiento corto.	Sesgo en randomización y atribución causa muerte. Seguimiento corto.
Conclusiones	No se puede hacer recomendación de screening poblacional hasta más estudios.	No evidencia de beneficio en al mortalidad de un screening anual organizado frente a un screening oportunista.

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

El análisis USPSTF (US Preventive Services Task Force) calificó en 2012 a ambos ensayos como de calidad "justa" y similar. Se ha criticado del PLCO el hecho de la contaminación debido al incumplimiento en el grupo control y en el de enfermos. El 40% de los pacientes se había sometido a una determinación de PSA antes de la aleatorización. El cumplimiento del grupo de screening fue

del 85% pero el de control fue del 50%. El nivel de contaminación podría reducir el poder estadístico de la prueba.

Es difícil llevar a cabo grandes ensayos como el PLCO y el ERSCP y ninguno de ellos está exento de defectos. Los datos del PLCO, pero no los del ERSCP, han sido puestos a disposición de todos los investigadores. Estos datos han sido valorados por investigadores no pertenecientes al estudio PLCO para valorar la contaminación.

Un problema que se ha planteado sobre el ERSCP y también observado por el USPSTF (US Preventive Services Task Force) es un desequilibrio en los tratamientos entre los grupos, incluso cuando se ha tenido en cuenta la etapa del cáncer. Sin embargo para los investigadores del ERSCP este desequilibrio no influye en la menor mortalidad en el grupo de screening [31].

Los resultados del ERSCP se deben fundamentalmente a los resultados de la rama Sueca, donde las muertes por cáncer de próstata son mucho más importantes que en otros países y así la tasa de biopsia en esta rama fue de 40,4% frente al 24,1% del resto. Un estudio de reciente publicación [32] analiza las diferencias en cuanto al efecto sobre la mortalidad cáncer específica que supone el screening del cáncer de próstata según el estudio europeo y el americano. Expone que los diferentes resultados se deben fundamentalmente a la diferente intensidad de screening en ambos grupos. Además el riesgo basal de cáncer de próstata es distinto en ambos estudios. Concluye que, de forma conjunta los datos del estudio ERSCP y el PLCO, no muestran que exista evidencia de que la eficacia del screening respecto a no realizar screening,

difieran entre uno y otro estudio, tras tener en cuenta las diferencias en implementación y ajuste.

La estimación del efecto común del screening sugiere que puede reducir de forma significativa el riesgo de muerte por cáncer de próstata. Sin embargo, como en cualquier intervención, el beneficio del screening debe ser sopesado contra sus potenciales daños mediante información y decisión compartida con el paciente.

Una importante limitación de ambos estudios es el tiempo de seguimiento. Aunque desde la aleatorización se cuenta con tiempos de seguimiento de 13 años, realmente son menos desde la intervención y muy escasos en el contexto de una enfermedad como el cáncer de próstata, que tiene una evolución tan lenta.

### **1.2.1. Efectos dañinos del screening**

El principal motivo para no recomendar el screening deriva de la posibilidad de que los daños sean mayores que los beneficios. Desde los falsos positivos del test y sus secuelas, como la ansiedad, hasta las complicaciones de la biopsia, siendo las más frecuentes la infección y el sangrado. En este punto el PSA no es diferente a otros test de screening. Lo que realmente lo diferencia es el sobrediagnóstico de tumores indolentes junto con los efectos secundarios y las complicaciones que conllevan los tratamientos. Los efectos dañinos asociados al screening son por tanto diversos y han sido también objeto de estudio. Se resumen en falsos positivos, biopsias innecesarias, sobrediagnóstico y consecuente sobretratamiento.

La evidencia de un PSA elevado o bien de un tacto rectal sospechoso constituyen en la actualidad la indicación para la realización de una biopsia de próstata y con ella descartar el carcinoma. Esta prueba tiene diferentes riesgos y complicaciones. Una revisión sistemática [33] muestra que tras la biopsia son frecuentes pero también poco importantes la hematuria y la hematospermia. La hematuria más allá de 3 días se ha visto hasta en un 23% de los pacientes y parece que guarda relación con el volumen de próstata. Es infrecuente el sangrado rectal severo. A pesar de la profilaxis antibiótica, la infección no es infrecuente y es la causa más habitual de ingreso post biopsia. El dolor y la ansiedad asociados al procedimiento se controlan con técnicas anestésicas. Más de un 25% de los pacientes refieren síntomas del tracto urinario inferior transitorios y menos del 2% tienen retención urinaria aguda. La mortalidad es muy rara y la mayoría de las ocasiones se produce por shock séptico.

Se ha referido entre un 13 y un 18% de falsos positivos, con la consecuente ansiedad. Aparte de las complicaciones derivadas de la prueba diagnóstica que conlleva el screening, otra de las consecuencias dañinas del mismo se basa en que algunos cánceres de próstata diagnosticados en un programa de screening de PSA, son formas no agresivas del tumor, que no modificarán la supervivencia del paciente y que probablemente no requerirán tratamiento. Es lo que se denomina sobrediagnóstico, que se estima en torno al 40-50% en el estudio ERSC [34] y del 28% según los datos del Registro Americano de Supervivencia y Epidemiología [35].

El diagnóstico de tumores clínicamente insignificantes conlleva un tratamiento con intención curativa, como son la prostatectomía radical y la radioterapia, que añaden otras complicaciones, fundamentalmente disfunción eréctil e incontinencia. Los programas de vigilancia activa en los que se difiere el tratamiento activo del tumor sólo a aquellos casos en los que se observe que dejan de ser indolentes, podrían ser una solución al problema del sobrediagnóstico. Sin embargo, tanto las enormes tasa de abandono, fundamentalmente por ansiedad, como la necesidad de control exhaustivo con PSA, tacto rectal y biopsias de repetición, hacen que la mejor manera de solucionar el sobrediagnóstico sea evitándolo, si fuésemos capaces de diagnosticar sólo aquellos tumores clínicamente significativos. Respecto a los daños del screening, un estudio de Heijnsdijk realiza un análisis de los efectos sobre la calidad de vida en los pacientes a los que se les realiza screening, mostrando una ganancia de años de vida ajustado por calidad (QALY`S) de 56. No obstante enfatizan la necesidad de tener datos a más largo plazo y la necesidad de evaluar regímenes de screening diferentes además de tener en cuenta factores económicos [36] . Otro punto a tener en cuenta es que algunos de los riesgos se producen de forma inmediata, mucho antes que los posibles beneficios. Quedando la duda de cuánto se debe esperar para que los beneficios compensen los daños.

Por otra parte el screening produce un adelanto en el tiempo del diagnóstico. El llamado sesgo en el adelanto del diagnóstico, por el cual al diagnosticar antes aumenta de forma artificial la duración del diagnóstico independientemente del efecto de un posible tratamiento [34].



Hay un reciente estudio de 1643 paciente diagnosticados de cáncer de próstata tras diagnóstico por screening mediante el PSA. Es el denominado ProtecT (Prostate Testing for cancer and treatment) [37]. A estos pacientes se les randomiza a recibir una de las tres opciones de tratamiento: vigilancia activa (con seguimiento mediante PSA), prostatectomía radical o radioterapia. Tras una media de seguimiento de 10 años, la supervivencia cáncer específica era del 99% en los tres grupos sin diferencias entre ellos. Sin embargo muestra poco poder estadístico por el escaso número de eventos. El 55% de los pacientes en vigilancia activa recibieron tratamiento a lo largo del seguimiento. Se evidenció una mayor tasa de progresión metastásica en el grupo de vigilancia activa, un 6%, frente a un 3% en los otros grupos, diferencia que comienza a manifestarse a los 3-4 años. Sin embargo estas diferencias no se traducen en una mayor tasa de mortalidad.

El estudio confirma que existe una alta tasa de supervivencia en los cánceres localizados incluso si no se realiza un tratamiento curativo inicial por lo que el beneficio de un diagnóstico precoz es probable que no esté demostrado. Por otro lado los efectos secundarios de los tratamientos se manifiestan de forma temprana.

Por contra hay estudios sobre la historia natural de la enfermedad que muestran cómo hasta un 17% de pacientes con cáncer de próstata localizado no tratado evolucionaron a formas generalizadas de la enfermedad y un 16% fallecieron a causa del cáncer [38].

### **1.2.2. Utilización del screening**

Desde el descubrimiento del PSA y su uso como screening, la incidencia de cáncer de próstata aumentó un 63%. Tras las publicaciones de la USPSTF la utilización del screening mediante PSA ha disminuido. Entre 2010 y 2013 las tasas de screening entre varones de 50 a 59 años disminuyeron de 33,2% hasta 24,8% y en el rango de edad entre 60 y 74 años se observó un descenso de 51,2% a 43,6% [39].

En otro estudio se observó una disminución del screening en los varones mayores de 50 años en el mismo periodo del 37,8% al 30,8% [40].

Este descenso en el screening se ha visto acompañado de una disminución en la incidencia de cáncer de próstata. Los datos del SEER, muestran una disminución gradual de la incidencia desde el 2001 hasta el 2011 de aproximadamente el 23% a lo largo de la década, seguida de un descenso muy importante, del 20% en el transcurso del 2011 al 2012 y otro pequeño descenso del 6% durante el 2012 [13].

Varios estudios analizan los efectos de la recomendación de la USPSTF en contra del screening y concluyen que se produjo un mayor diagnóstico de cánceres de próstata de alto riesgo. Aunque se observó una disminución de biopsias innecesarias este hecho sucede paralelamente a una disminución en el diagnóstico de pacientes con cáncer de riesgo intermedio, es decir, potencialmente curables [41][42].

Queda por determinar si el descenso en mortalidad por cáncer de próstata objetivado desde los años 80 hasta la actualidad tiene relación con el screening o con la aparición de nuevos tratamientos.

Según datos del SEER no se ha visto un cambio en la incidencia de enfermedad avanzada al diagnóstico entre 2005 y 2013 aunque los cambios podrían aparecer más tarde [43].

La tasa de enfermedad avanzada o a distancia debería ser un indicador temprano de mortalidad. Sin embargo el screening produciría un diagnóstico cuando no hay evidencia de enfermedad a distancia en pacientes en los que por medio de micrometástasis la manifestación de enfermedad a distancia se pone de manifiesto más tarde, independiente del diagnóstico precoz y del tratamiento.

### **1.2.3. Evidencia actual**

Las revisiones sistemáticas sobre el screening de cáncer de próstata publicadas por la Cochrane datan del 2006, momento en el que no se encontró evidencia suficiente como para defender o refutar el screening; se actualizó en 2010, cuando se expuso que el screening no disminuía la mortalidad y la última actualización que está fechada en 2013 [44]. En este trabajo se realiza además un metanálisis con los datos de 5 ensayos clínicos randomizados. Sus características se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Estudios de metaanálisis del 2013

	PLCO (28)	ERSCP (26)	NORRKOPING (45)	QUEBEC (46)	STOCKHOLM (47)	ERSCP (26) grupo central
<b>Tipo de estudio</b>	Randomizado	Randomizado	Cuasi-randomizado	Randomizado	Randomizado	
<b>Método de enrolamiento</b>	Voluntarios	Mixto: voluntarios y poblacional.	Poblacional			
<b>Número pacientes</b>	76.685	241.257	9.026	46.486	27.146	162.243
<b>Grupo screening</b>	38.340	112.569	1.494	31.133	2.374	72.891
<b>Grupo control</b>	38.345	128.688	7.532	15.353	24.772	89.352
<b>Edad pacientes (años)</b>	55-74	50-74	50-69	45-80	55-70	55-69
<b>Lugar</b>	Estados Unidos	Europa: 9 países	Suecia	Canadá	Suecia	
<b>Año</b>	1993	1993	1987	1988	1988	
<b>Intervalo de screening</b>	anual	variable según país: cada 4 años en 6 países; cada 2 en el resto.	cada 3 años	anual	1 vez	
<b>Método de screening</b>	TR y PSA	TR, PSA y ECOTR	TR 1987-90 TR y PSA 1993-96	TR y PSA	TR, PSA y ECOTR	
<b>Valor de PSA para Bx</b>	4 ng/ml	3 ng/ml (Finlandia e Italia 4 ng/ml);	4 ng/ml	3 ng/ml	10 ng/ml	
<b>Tiempo de seguimiento</b>	14,8 años	13 años	20 años	11 años	15 años	
<b>Riesgo de sesgos</b>	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	

TR: tacto rectal; BX: biopsia; ECOTR: ecografía transrectal

El estudio no muestra una reducción de la mortalidad cáncer específica. El metanálisis de los 5 estudios expone un riesgo de 1,00 (95% IC 0,86 a 1,17), aunque en el ERSCP muestra un beneficio del screening en el subgrupo central (55-69 años) con un riesgo relativo de 0.79 (IC 95% 0.69 a 0.92). La calidad de la evidencia fue valorada como moderada. Sólo el estudio europeo expone un análisis de coste-efectividad que no resulta positivo. En los datos del ERSCP a 13 años de seguimiento, para evitar una muerte por cáncer de próstata es necesario hacer screening a 781 varones y necesario tratar a 27.

Según la U.S. Preventive Service Task Force, en una revisión de la evidencia más actual, el screening mediante determinación de PSA pudiera reducir ligeramente las muertes por cáncer de próstata pero a costa de unos riesgos que el paciente debe conocer y valorar.

Según los estudios actuales, de cada 1000 hombres a los que se les determina el PSA durante 10 a 15 años, 240 tendrán un valor alterado; considerando alterados valores por encima de 4 ng/ml. La realización de biopsia de próstata, con sus consecuencias: ansiedad, coste económico, incomodidad, complicaciones como infección, sangrado, retención urinaria, etc...tendría un resultado positivo en 100 de estos 240 varones. De ellos, 80 elegirían un tratamiento con cirugía o radioterapia, 65 de ellos al inicio del diagnóstico y 15 tras un periodo de vigilancia activa. De los 80 pacientes tratados, 60 presentarán complicaciones en forma fundamentalmente de disfunción erectil e incontinencia urinaria. Por otro lado de esos 80 pacientes en 3 de ellos se evitará la metastatización del cáncer y en 1 o 2 casos se evitará una muerte por cáncer de próstata.

#### **1.2.4. Conclusiones**

Bajo la premisa de no hacer daño, parece razonable no hacer cribado masivo como política de salud pública y sí continuar investigando cómo disminuir los daños del screening manteniendo los beneficios. En este punto algunos sugieren cambiar las recomendaciones del screening, haciéndolo más espaciado de una vez al año, o screening discontinuo en caso de PSA muy bajo. La vigilancia activa puede evitar algo el sobretratamiento pero las biopsias periódicas, la ansiedad por demorar el tratamiento, y la alta tasa de cirugía radical o radioterapia son daños que hay que tener en cuenta.

Es necesario encontrar estrategias que permitan disminuir los efectos secundarios asociados al diagnóstico de enfermedad indolente mediante una combinación entre no diagnosticar este tipo de enfermedad y una correcta clasificación del mismo para evitar futuros seguimientos y tratamientos. Un planteamiento consecuente con las evidencias actuales sería el no abogar por un screening masivo poblacional y sí defender un screening oportunista sólo en aquellos pacientes bien informados de los pros y contras de la utilización del PSA como método de diagnóstico precoz. Es fundamental hacer hincapié en que la realización del screening de cáncer de próstata con PSA es una decisión personal que debe estar consensuada con el paciente tras explicar pormenorizadamente los riesgos y beneficios y teniendo en cuenta los valores personales y preferencias. No es una decisión que deba ser tomada a la ligera, debe meditarase con calma pues no existe una respuesta universal que pueda aplicarse a todos los varones.

### **1.3. ACERCA DEL BIOMARCADOR MÁS FAMOSO: EL PSA**

El Antígeno prostático específico fue descrito por primera vez por Hara en diversas publicaciones entre 1966 y 1971. Lo denominan seminoproteína y lo definen como un marcador de semen humano en medicina forense [48]. En 1970, Ablin [49] determina la existencia de un antígeno en el tejido prostático, y es por ello considerado el “descubridor” del PSA. Posteriormente Wang lo determina en suero [50]. Stamey publica que el PSA difunde en suero unas 10 veces más desde el tejido tumoral que desde el tejido benigno [51]. En 1986 la Food and Drug Administration (FDA) lo aprueba para la monitorización de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. Tras los estudios de Catalona se aprueba su utilización como prueba diagnóstica, en 1994 [52][53].

La decisión de realizar una biopsia prostática se basa en la sospecha clínica de cáncer de próstata. Las indicaciones para su realización han variado a lo largo de los años. Desde la aprobación del PSA por la FDA como prueba diagnóstica, el número de pacientes a los que se les realiza una biopsia de próstata ha aumentado de forma exponencial y con ello el diagnóstico de este tumor. El PSA se ha convertido en el principal marcador utilizado para indicar una biopsia. La otra herramienta utilizada es el tacto rectal. En los casos en los que muestre una próstata indurada o con nódulos, sienta la indicación de realizar una biopsia para descartar cáncer. Es una herramienta con uso muy limitado por la escasa fiabilidad, sensibilidad e incapacidad para palpar toda la glándula; sobretodo en aquellos pequeños tumores que no hayan sobrepasado la cápsula.

Sin embargo tiene la potencial ventaja de limitar el sobrediagnóstico al detectar únicamente los tumores que han crecido lo suficiente como para ser detectados en la exploración y que podrían llegar a producir síntomas si no son tratados.

Con el PSA la indicación está menos establecida. Hay muchas y a menudo contradictorias guías de práctica clínica sobre cómo evaluar el PSA. Son más que conocidas sus limitaciones en términos de sensibilidad y especificidad a la hora de predecir un cáncer de próstata. Niveles alterados de PSA realmente no distinguen entre cáncer de próstata y procesos benignos como la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y existe una proporción alta de varones con valores de PSA considerados normales que tienen cáncer de próstata. Además su expresión puede estar disminuida en los carcinomas poco diferenciados [54].

Seleccionar un punto de corte es problemático por la relación curvilínea entre el PSA y el riesgo de cáncer de próstata y la ausencia de un valor claro en el cual sensibilidad y especificidad sean óptimas. Se piensa que el biomarcador debería usarse como una variable continua y no utilizando valores de corte, dado que el riesgo también es continuo [55].

La baja especificidad del PSA para detectar cáncer de próstata provoca un alto número de falsos positivos [56]. Así, en la actualidad, sólo en 4 de cada 10 varones con PSA >4 o TR sospechoso, a los que se les realiza una biopsia, ésta será positiva [57].

En un estudio más reciente se muestra cómo el punto de corte tradicional de 4 ng/ml predice cáncer de próstata en biopsias de 10 a 12 cores sólo en el



30-40% de los pacientes [58]. Además aproximadamente el 15% de los varones con PSA por debajo de 4 tienen riesgo de cáncer de próstata [59].

### **1.3.1. Qué es el PSA**

El famoso marcador del cáncer de próstata es una glicoproteína de la familia de las calicreinas, producida por las células prostáticas y secretada al líquido seminal. Es conocido también como la calicreina humana 3 o hK3. Es codificada por el gen hKLK3, que se localiza en el cromosoma 19 [60]. La expresión de este gen es estimulada principalmente por andrógenos [61], aunque también lo hacen los glucocorticoides y la progesterona. Tiene una función enzimática como proteasa participando en la disolución del coágulo del plasma seminal. El PSA actúa produciendo la licuefacción de este coágulo mediante proteólisis de las proteínas formadoras de gel en fragmentos más pequeños y solubles, liberando de esta forma los espermatozoides [62]. Juega así un papel importante en la función reproductiva. Los mayores niveles de PSA se encuentran en el líquido seminal, en una concentración alta entre 1.000.000 y 3.000.000 ng/ml. Un porcentaje de PSA escapa de la próstata y puede ser determinado en suero [51]. En el plasma su concentración es mucho menor, entre 0 y 4 ng/ml. Los mecanismos por los que la molécula abandona las glándulas prostáticas y accede al suero, no son del todo conocidos. Parece, que de una forma o de otra, las barreras existentes entre las glándulas y los capilares se rompen, permitiendo este paso.

Así, en situaciones como infección, inflamación o cáncer, se produce un mayor paso de PSA al torrente sanguíneo. El PSA no puede ser considerado un marcador tumoral clásico, que sería aquel producido exclusivamente por las células tumorales. Su baja especificidad radica en que no es un marcador de célula **tumoral** prostática sino un marcador de célula **epitelial** prostática. De hecho, el tejido epitelial prostático normal y el hiperplásico producen mayor cantidad de PSA que el tumoral. Se postula que la neoangiogénesis y las alteraciones en la arquitectura de las glándulas pueden justificar el mayor paso de la molécula al torrente sanguíneo en el caso de los tumores [63]. Se han identificado bajas concentraciones de esta molécula en las glándulas uretrales, el endometrio, tejido mamario, leche materna, glándula salival y orina [64].

Mientras que en el eyaculado el PSA se encuentra libre, en el suero existe de forma predominante unido a proteínas: fundamentalmente a la alfa-1-antiquimiotripsina (ACT), y a la alfa-2-macroglobulina (AMG), de manera casi insignificante. Los análisis detectan el PSA unido a ACT.

El PSA libre se encuentra en suero en tres isoformas:

- 1) proPSA
- 2) PSA intacto
- 3) PSA benigno.

A su vez el proPSA tiene varias isoformas: (-2)proPSA, (-5)proPSA, y el (-7)proPSA. De ellas el (-2)proPSA es la isoforma predominante en los tumores [65].

La mayor parte del PSA es producido por las glándulas de la zona transicional de la próstata, que es la que se asocia con la hiperplasia benigna. En las glándulas de la zona periférica, donde asientan el 80% de los tumores de próstata, se produce una pequeña cantidad de PSA [51].

Además de su función como proteasa, algunos estudios han puesto de manifiesto otras posibles funciones de la molécula. Así se ha sugerido que el PSA podría regular el volumen del tejido estromal en la hiperplasia benigna de próstata [66]. Incluso se le han atribuido propiedades antiangiogénicas [67].

### **1.3.2. Factores farmacológicos**

Diferentes situaciones alteran los niveles de PSA en suero. Tras la eyaculación se han observados elevaciones de hasta un 40% en la mayoría de los varones estudiados. Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, producen un descenso en torno al 50% del valor de PSA total aproximadamente a los 6 meses de su uso. No se ve modificado el cociente de PSAlibre/PSAtotal. Cualquier medicación que altere los niveles de testosterona, modifica los niveles de PSA total. Así, los análogos de LHRH, utilizados como bloqueo androgénico para controlar el cáncer de próstata, mantienen unos niveles de PSA indetectables. Se han demostrado elevaciones de PSA en casos de prostatitis, tanto agudas como subclínicas y crónicas [68]. Tras una retención aguda de orina se han puesto de manifiesto también elevaciones del PSA respecto a su nivel basal. Sin embargo, tras la realización de un tacto rectal no se producen cambios significativos, salvo en caso de masaje prostático vigoroso.

La instrumentación en forma de cistoscopia, cateterización uretral y la ecografía transrectal, tampoco modifican los niveles basales. La biopsia de próstata sí produce un aumento del valor del PSA desde los cinco minutos tras su realización.

El tiempo que tardan los niveles de PSA en volver a su nivel previo, dependen de la vida media de la molécula, entre 2,2 y 3,2 días, y de la situación precipitante del ascenso [63][69]. Tras la eyaculación, los niveles de PSA vuelven a su nivel basal en 48 horas. Tras una biopsia de próstata puede tardar unas 2 o 4 semanas y en caso de infección post-biopsia, prolongarse más. Posteriormente a la resolución de una retención aguda de orina, habría que esperar 24-48 horas para obtener los niveles previos de PSA y en las prostatitis entre 6-8 semanas o incluso más.

### **1.3.3. Limitaciones en el diagnóstico de cáncer de próstata**

La escasa especificidad aportada por el PSA limita mucho su utilidad, sobretudo en el rango denominado “zona gris”, comprendido entre valores de 4 y 10 ng/ml de PSA total. Entre estos valores el porcentaje de carcinoma está en el 25% y por tanto aporta altas tasas de falsos positivos y de biopsias innecesarias. Basándose en los niveles plasmáticos de PSA, se han desarrollado fórmulas que intentan mejorar esa especificidad. Las principales son las formas moleculares de PSA, la densidad de PSA, velocidad de PSA y los rangos específicos por edad.

a) Formas moleculares del PSA:

El **porcentaje de PSA libre** (PSA libre/PSA total) se asocia a una mayor especificidad para detectar cáncer de próstata entre 4 y 10 ng/ml de valores totales de PSA [70]. El porcentaje de PSA libre es superior en pacientes con HBP que en aquellos con cáncer de próstata [71]. El punto de corte difiere de unos estudios a otros, entre 10 y 25%. Se debe aplicar en pacientes con PSA total menor de 10 para no disminuir de forma importante la sensibilidad [72].

Dado que la proporción de PSA unida a ACT es mayor en el cáncer de próstata que en la HBP, el **cociente de PSA-ACT/PSA total** se ha propuesto como mejor indicador que el PSA total. Hay estudios incluso que muestran su superioridad respecto al cociente de PSA libre [72].

b) Densidad de PSA:

Cociente entre el PSA total en suero y el volumen prostático medido en ecografía transrectal. (PSA ng/ml/ volumen próstata cc). Las células epiteliales prostáticas, representadas por el nivel de PSA, requieren una cantidad de estroma de soporte, representado por el volumen prostático. Esto ocurre tanto en el tejido prostático normal como en la HBP. Sin embargo en el cáncer no se mantiene esta norma. Los crecimientos benignos lo hacen mediante expansión mientras que en el carcinoma crece a expensas de expansión e infiltración. Así, la proliferación e infiltración celular afecta al número de células y por tanto al PSA pero no o al menos mínimamente al volumen glandular.

Por este motivo se introduce el concepto de densidad de PSA para ajustar el marcador al volumen de la próstata [73].

Tiene la gran limitación que supone realizar una correcta medida del volumen. Por otra parte dado que sólo el tejido epitelial produce PSA y que la proporción entre epitelio y estroma es muy variable, se produce una gran diversidad de valores de densidad entre pacientes con HBP y con cáncer. Para algunos una densidad de 0,15 o más en valores de PSA total entre 4 y 10 se relaciona con una mayor probabilidad de cáncer [74]. Otros, sin embargo, no han encontrado diferencias [75].

### c) Velocidad de PSA:

Basándose en que el aumento de volumen del tejido tumoral es más rápido que el hiperplásico, se introduce el concepto del aumento de la concentración de PSA en relación al tiempo. La fórmula que lo calcula es:  $\frac{1}{2} * ([PSA2 - PSA1 / \text{tiempo1 en años}] + [PSA3 - PSA2 / \text{tiempo2 en años}])$ , donde PSA1 es la primera, PSA2 la segunda y PSA3 la tercera medición de PSA realizada en un periodo de 2 años.

Carter introduce este concepto y establece que una velocidad de 0,75 ng/ml al año es muy sugestiva de cáncer [76].

Las principales limitaciones son su dificultad de cálculo, que el PSA varía tanto con el tiempo como con el tipo de ensayo con el que se calcule, y la falta de especificidad.

d) Ajuste en función de la edad:

El aumento del PSA según aumenta la edad, probablemente por el aumento del tamaño prostático, es lo que llevó a Oesterling a introducir este concepto en 1993 [77]. El objetivo de este ajuste es aumentar la sensibilidad en los jóvenes y así aumentar el diagnóstico de cáncer organoconfinado en edades donde poder establecer tratamientos curativos. Con esta medida se pretende así mismo evitar diagnósticos y con ello tratamientos innecesarios en pacientes mayores, al aumentar la especificidad [78]. Según los estudios publicados hay una importante variabilidad en los puntos de corte para cada rango de edad.

Por otra parte el aumento de especificidad en mayores de 60 años supone una pérdida de diagnóstico de cáncer en torno a un 20-30% [79].

#### **1.3.4. Conclusiones**

El PSA tiene un lugar muy claro en el seguimiento de los pacientes tratados por cáncer de próstata pero, no alcanza los índices de probabilidad adecuados para un test de screening, independientemente del valor de corte que se elija [80].

El marcador de cáncer de próstata ideal sería aquel capaz de diferenciar entre el cáncer y las situaciones benignas y a su vez distinguir entre las formas agresivas y las indolentes del tumor de próstata.

## 1.4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER

Tradicionalmente, la base de la estimación del riesgo de tener cáncer de próstata ha sido la valoración del clínico. Esta valoración sin embargo suele basarse en datos subjetivos. La estimación precisa del riesgo es esencial para un apropiado consejo al paciente, seleccionar el tratamiento más adecuado y diseñar ensayos clínicos.

Debido a la complejidad que supone en muchas ocasiones la decisión de biopsiar o no la próstata, se han desarrollado nomogramas predictivos y redes neuronales artificiales, como herramientas de ayuda al clínico para seleccionar los pacientes a los que biopsiar. Estas herramientas combinan varios factores de riesgo, además de los valores de PSA, de forma que el valor predictivo del PSA para definir el riesgo de cáncer de próstata mejora de forma significativa.

### 1.4.1. Herramientas predictivas

Modelo predictivo: probabilidad de ocurrencia o no de un suceso.

Modelo pronóstico: probabilidad de ocurrencia de un suceso en el tiempo.

Cualquier modelo de predicción tiene como objetivo incorporar información sobre múltiples variables para obtener una estimación de la probabilidad de ocurrencia de un evento en un paciente concreto. Se construyen por tanto a raíz de la identificación de una asociación entre determinadas variables predictivas y una variable resultado. Estos modelos se basan en la asociación, pero no en la causalidad, al menos no necesariamente.



Para ser útil, cualquier herramienta clínica, debe ser:

- precisa
- generalizable
- dar un beneficio al paciente
- preferiblemente fácil de usar.

En el campo del diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata se han empleado diferentes tipos de herramientas. Los más utilizados son los nomogramas de predicción que se basan en técnicas estadísticas de regresión logística. Otros tipos incluyen las redes neuronales artificiales, los grupos de riesgo, los árboles de clasificación o las tablas de probabilidad [81].

#### **1.4.2. Modelos de regresión**

Las técnicas de regresión son los procedimientos más empleados para el desarrollo de modelos predictivos. El análisis de regresión logística es el más apropiado cuando se pretende predecir una respuesta dicotómica mientras que el modelo de regresión de Cox es el más usado para predecir la supervivencia de un paciente o la presencia de un evento a lo largo del tiempo [82].

Con estos procedimientos la probabilidad de ocurrencia de un evento se modeliza de acuerdo con una fórmula concreta, donde a cada variable considerada se le asigna un peso a través de un coeficiente de regresión que determina su importancia en el modelo.

La utilización de estos procedimientos exige ciertas hipótesis. Exigen trabajar con observaciones independientes y fuerzan a que la relación entre las variables predictoras y la probabilidad de ocurrencia del evento tenga una forma paramétrica concreta. Se asume que dicha probabilidad aumenta linealmente con los valores de cualquier variable numérica. Estas exigencias se pueden solventar transformando las variables o utilizando técnicas no paramétricas [83].

1.4.2.1. Un nomograma: es una herramienta o modelo que utiliza un algoritmo o fórmula matemática compuesta por varias variables para predecir la probabilidad de un evento [84]. No son más que una representación gráfica de una fórmula matemática mediante la cual se modeliza la relación entre diversas variables y la probabilidad de ocurrencia de un evento. Esa fórmula corresponde con los resultados de un modelo de regresión logística o un modelo de regresión de Cox.

Comparado con otros modelos predictivos, los nomogramas han demostrado ser las herramientas predictivas más eficaces [84].

1.4.2.2. Las redes neuronales artificiales,

Son sistemas informáticos que imitan el proceso de aprendizaje de un circuito neuronal cerebral de bajo nivel. Los datos de los factores de riesgo y los resultados se vierten en el sistema mediante un programa de entrenamiento que pondera estos factores. A diferencia de otros métodos estadísticos no requieren de ningún conocimiento previo sobre el fenómeno a estudiar, ni hipótesis acerca de la distribución de los datos.

La más utilizada de todas las redes neuronales es la que se denomina perceptron multicapa. Son varias capas de nodos o neuronas interconectadas. El sistema utiliza los datos de una serie de pacientes de los que se conoce la respuesta para entrenar la red. En cada nodo se procesa la información y se le asigna un peso. En la entrada del nodo de la primera capa están los valores de las variables predictoras y en el nodo de la capa de salida son los resultados de la red [85].

Las principales desventajas de estas redes son por una parte que exigen recursos informáticos específicos y no son reproducibles. Además no se puede evaluar qué variables tienen un efecto independiente sobre la respuesta. Así no se ha podido demostrar que las redes tengan mayor capacidad predictiva que los nomogramas [86].

#### 1.4.2.3. Estratificación en grupos de riesgo:

Consiste en clasificar a los pacientes en función de sus características clínicas en diferentes grupos de riesgo. A cada grupo se le asigna el riesgo promedio para todos los pacientes incluidos en esa categoría. La principal ventaja es su sencillez y por ello son herramientas muy aplicables. La principal desventaja es que son menos precisas al no proporcionar estimaciones individuales [87].

#### 1.4.2.4. Árboles de clasificación y regresión: (classification and regression trees):

Consisten en ir dividiendo la población de estudio en subgrupos en función de las variables y asignar a cada grupo una probabilidad de presentar el evento. Permiten modelizar de forma eficiente relaciones complejas entre variables. Tienen peor capacidad predictiva que los nomogramas [88].

#### **1.4.3. Tablas de probabilidad**

Proporcionan la probabilidad de ocurrencia de un evento según diferentes combinaciones de los valores de dos o más variables predictoras. Son mejores que los grupos de riesgo pero peores que los nomogramas puesto que éstos permiten modelizar relaciones más complejas y tomar en cuenta todos los posibles valores de las variables numéricas en el cálculo de probabilidades [87].

#### **1.4.4. Comparación entre herramientas predictivas**

Las características que se deben utilizar para comparar modelos predictivos son: validez, generabilidad, nivel de complejidad y utilidad clínica.

1.4.4.1- Validez: grado en que sus predicciones coinciden con las observaciones. Consta de dos elementos:

- Discriminación
- Calibración.

#### 1.4.4.1.1-Discriminación:

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un paciente, es decir, evalúa el grado en el que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no. Dependiendo del tipo de datos se evalúa mediante el cálculo del índice C (Índice de concordancia) para datos censurados, cuando se trata de series temporales y del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) en caso de una respuesta dicotómica no tiempo dependiente [89].

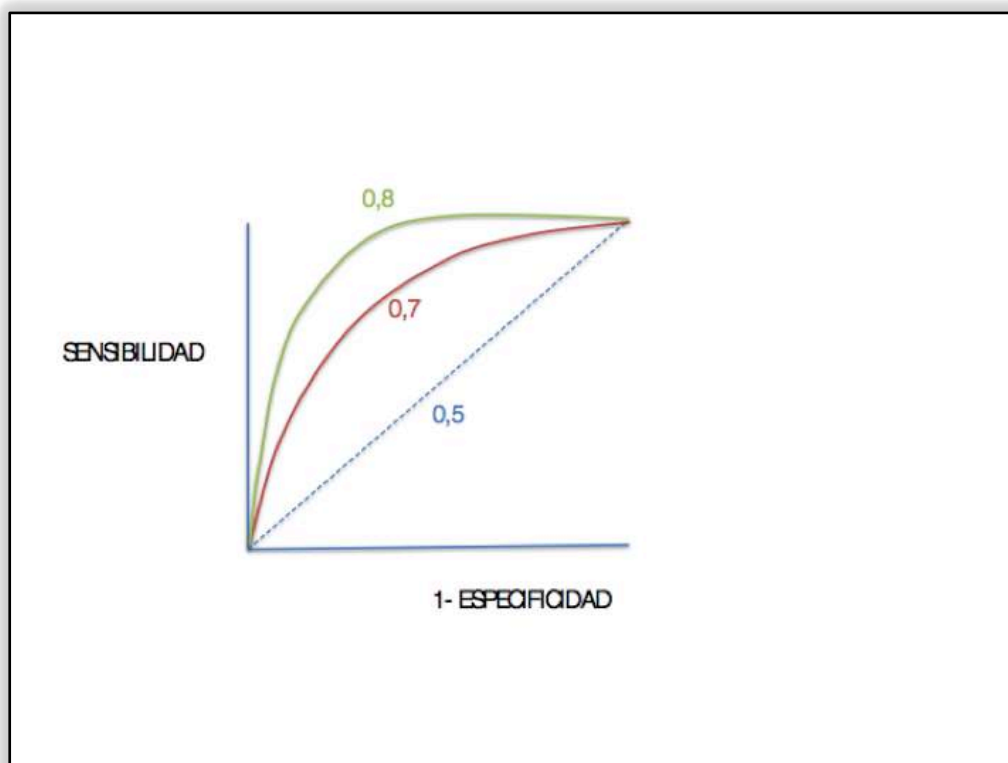
La interpretación del c-índice (índice de concordancia) es la misma que el área bajo la curva de ROC (AUC-ROC). Reflejan la probabilidad de que el modelo asigne una probabilidad más alta para un par aleatorio de pacientes que para el paciente que tiene el evento [90].

Representa gráficamente la relación entre la sensibilidad o tasa de positivos verdaderos y 1-la especificidad o tasa de falsos positivos.

Normalmente se da el valor en tanto por 1 y se obtiene multiplicando por 100 la probabilidad porcentual de acierto en la discriminación. Se mide en una escala de 0,5 a 1 donde 0,5 significa que no es mejor que el azar y 1 es la mejor discriminación. Así, la situación perfecta sería un AUC-ROC de 1 (100%) mientras que la nula capacidad de discriminación equivale a una AUC-ROC del 0,5 (50% de probabilidad de acierto). Entre 0,6 y 0,7 la capacidad discriminativa comienza a ser aceptable, del 0,7 al 0,8 es buena y por encima del 0,8 es excelente.

Nos informa de la capacidad discriminativa del modelo pero no proporciona un punto de corte a partir del cual se pueda clasificar al paciente como de alto o bajo riesgo. Con un valor de corte bajo, la sensibilidad es alta pero la especificidad mala. Un valor de corte más alto implica una sensibilidad inferior pero con mayor especificidad. El valor que consigue el mejor punto de corte en cuanto a equilibrio entre sensibilidad y especificidad es el **índice de Youden**. Este índice es máximo en el ángulo superior izquierdo de la curva ROC. Sin embargo no siempre es igual de importante la correcta clasificación de ambas categorías.

En la figura 5 se muestra una curva de ROC:



**Figura 5.** Ejemplo de curva de ROC

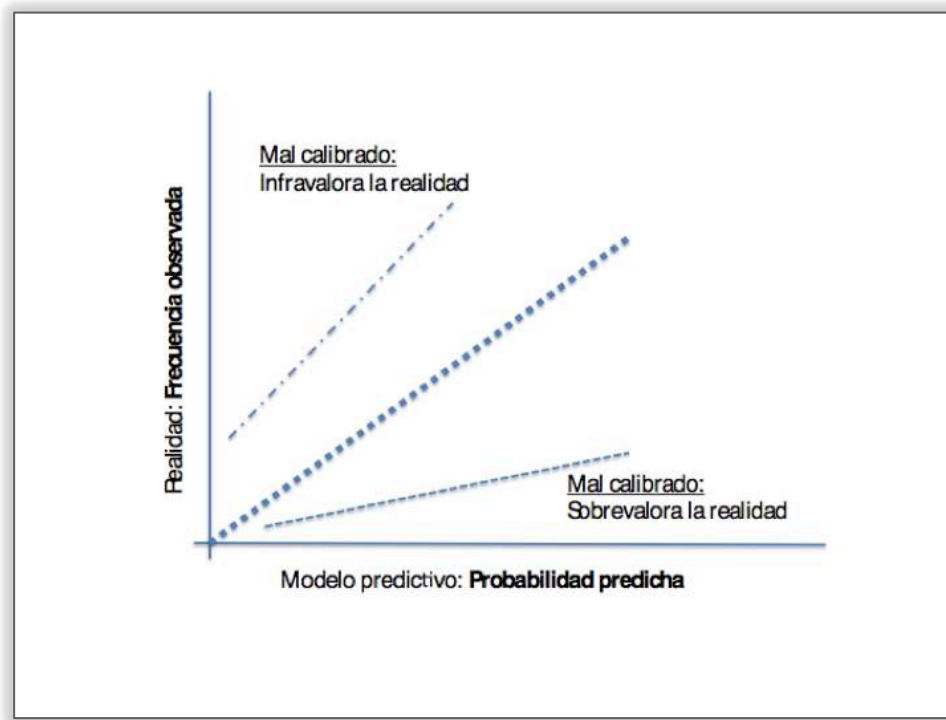
La línea punteada es la referencia de la nula discriminación. La curva roja (0,7), muestra una capacidad discriminativa del 70% y la verde (0,8) del 80%.

#### 1.4.4.1.2- Calibración:

Compara las predicciones obtenidas, probabilidad de ocurrencia de un suceso, con el número de sucesos realmente observados en un grupo de pacientes, es decir, coincidencia entre las probabilidades predichas del evento de interés y las frecuencias reales observadas del mismo. La calibración se refiere a que la predicción de un paciente individual es cercana al riesgo real. Se evalúa mediante gráficas de calibración en las que se confronta la probabilidad pronosticada con la tasa real de eventos mediante procedimientos estadísticos como el **test de Hosmer-Lemeshow** [89].

En el eje de abscisas se colocan las probabilidades predichas y en el de ordenadas las frecuencias observadas. Los sujetos se ordenan en orden creciente por sus probabilidades predichas, se agrupan en grupos de igual tamaño y se representan en el gráfico según la media de las probabilidades predichas en el grupo y las frecuencias medias observadas. De este modo se traza una línea que une los puntos de calibración. La calibración perfecta es aquella cuya pendiente es 1, que traduce que las probabilidades observadas y predichas son idénticas.

El gráfico de calibración se muestra en la figura 6:



**Figura 6.** Gráfico de calibración

Para analizar la validez de un modelo éste debe ser realizado sobre un grupo de pacientes diferentes al que se utilizó para generar el modelo, es lo que se denomina validez externa. Si ésta no se puede realizar, hay técnicas que permiten utilizar la misma muestra para validar el modelo, como son: remuestreo bootstrap, segmentación de la muestra o validación cruzada [83].

#### 1.4.4.2- Generabilidad:

Es la capacidad del modelo de realizar predicciones válidas en sujetos diferentes a los que han generado el modelo.



#### 1.4.4.3- Nivel de complejidad:

Debe ser suficientemente sencillo como para que sea aplicable y debe aportar información accesible en la práctica clínica diaria.

#### 1.4.4.4- Utilidad clínica:

Se debe comprobar si las predicciones del modelo suponen una mejora en la toma de decisiones. Para ello se debe establecer el punto de corte óptimo de predicción por encima del cual considerar a los pacientes como de alto riesgo. Sin embargo es muy complicado estimar puntos de corte pues son muchos los factores que entran en juego. Para evidenciar la utilidad clínica de escoger un determinado punto de corte se consideran los parámetros: beneficio neto y curvas de decisión.

##### 1.4.4.4.1- Beneficio neto:

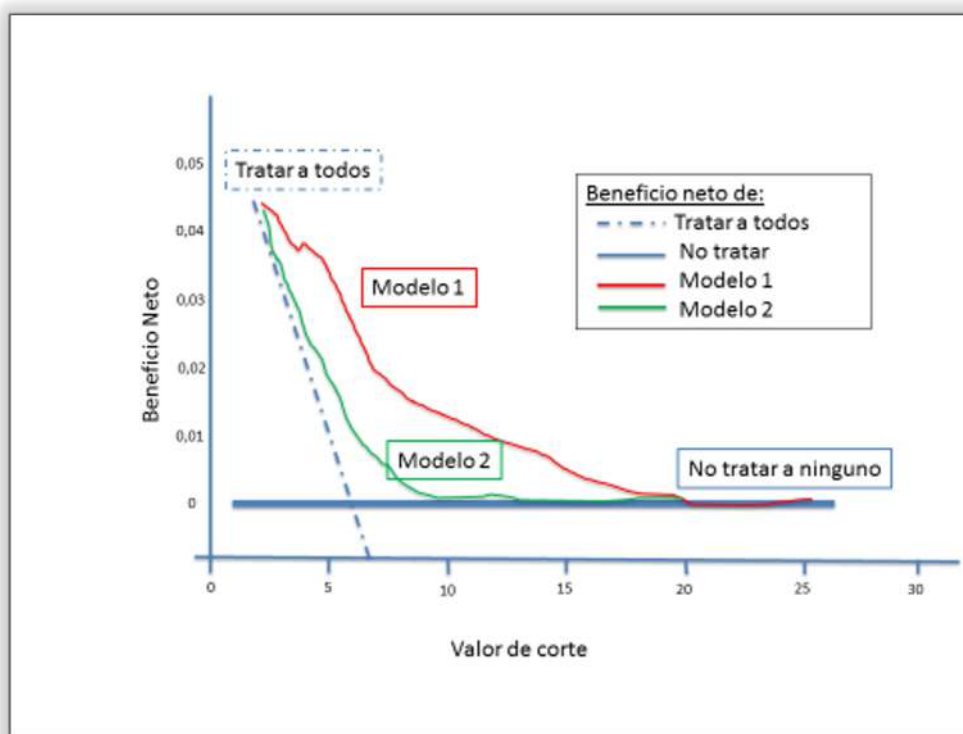
Porcentaje de pacientes que se beneficiarán de un tratamiento adecuado al ser correctamente identificados con respecto a la decisión de tratar a todos con el mismo protocolo. Es por tanto la suma ponderada de las clasificaciones positivas verdaderas.

##### 1.4.4.4.2- Curvas de decisión:

Ideadas por Vickers como una representación gráfica en la que se ubican en el eje de abscisas diferentes puntos de corte y en el de ordenadas el beneficio neto derivado de aplicar cada punto de corte.

Permite analizar la ventaja de aplicar el modelo para diferentes separaciones entre pacientes de alto y bajo riesgo. Permiten comparar diferentes modelos pues podemos analizar para qué puntos de corte obtenemos un mayor beneficio neto aplicando un modelo u otro [91]. Suponen una útil herramienta para proporcionar información de la aplicabilidad clínica de un modelo.

Se muestra en la figura 7 un ejemplo de curva de decisión o DCA (análisis de curva de decisión).



**Figura 7.** Curva de decisión para un modelo determinado (modelo 1) comparada con otro modelo (modelo 2).

La línea horizontal sólida es el beneficio neto (nulo) de no realizar ningún tratamiento o intervención. La línea discontinua indica el beneficio de tratar a todos

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1. Justificación

Los nomogramas predictivos utilizados como ayuda para tomar la decisión de si biopsiar o no a un paciente individual, no constituyen en la actualidad una práctica clínica estándar, a pesar de haber mostrado una mejor precisión para predecir un cáncer de próstata, que el uso aislado de los valores de PSA [90].

A finales de los años 90 comienzan a aparecer artículos sobre modelos predictivos en este campo. Desde entonces y hasta la actualidad se han publicado diferentes modelos. En todos se demuestra, cómo su utilización mejora las tasas de detección de cáncer, evita biopsias innecesarias y es por tanto superior a los métodos convencionales basados en PSA y tacto rectal.

Los mejor conocidos son los de las calculadoras de riesgo del estudio americano para la prevención del cáncer de próstata (PCPT) [28] y la del estudio europeo de screening de cáncer de próstata (ESRPC) [26], ambas disponibles on-line.

Todos ellos han realizado validaciones tanto internas como externas, mostrando áreas bajo la curva muy óptimas (entre 0,68 y 0,79). Estas validaciones muestran cómo estos nomogramas están bien establecidos y cómo de importante es para conseguir una mejor precisión, aplicarlos sobre la misma población que los genera o al menos lo más similar posible. Los trabajos más recientes, publicados en los últimos tres años, son nomogramas desarrollados en población asiática.

En nuestro medio, España, el grupo de Ramírez del Hospital La Fe de Valencia, desarrolla un modelo matemático preliminar para la detección de cáncer de próstata en pacientes con biopsia de repetición [92]. Este mismo grupo publica un modelo en primera biopsia de 10 cores en una serie pequeña en 2010 [93]. Esta es la única publicación sobre un nomograma en población española encontrada hasta la fecha en la literatura.

La aplicación de los nomogramas disponibles tienen la desventaja de estar basados en una población diferente a la que se pretende aplicar. Por otra parte, tanto en la del estudio PCPT como en la del ESRPC, las biopsias realizadas son sextantes, que no son la práctica clínica actual. Hoy en día está aceptado como esquema de primera biopsia la toma de entre 10-12 cilindros de próstata.

Se ha demostrado cómo el número de cores obtenido en la biopsia se correlaciona con la detección de cáncer de próstata [94]. Los nomogramas basados en estos regímenes de biopsia han demostrado tener mayor precisión predictiva [95].

## **2.2. Hipótesis de investigación**

El desarrollo de un nomograma a partir de una muestra de nuestra población, mejora la tasa de detección del cáncer y evita la realización de biopsias innecesarias.

## **2.3. Objetivos**

### **2.3.1. Objetivo primario**

Elaborar un nomograma predictivo del riesgo de cáncer de próstata en los varones de nuestro medio, y analizar su capacidad predictiva.

### **2.3.2. Objetivos secundarios**

- A. Analizar la influencia de las variables identificadas en la probabilidad de tener un carcinoma de próstata.
- B. Realizar una validación interna del modelo construido.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Las principales características del estudio se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7.** Características principales del estudio

Tipo de estudio	Estudio analítico observacional, retrospectivo: cohortes históricas.
Periodo de estudio	1 Octubre 2013- 1 Octubre 2015
Población a estudio	Pacientes del área 7 de salud de Madrid, remitidos al Servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos por sospecha de cáncer de próstata.
Tipo de muestra	Todos los pacientes consecutivos durante ese periodo de tiempo.

### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo los objetivos del trabajo, se ha diseñado un estudio de cohortes retrospectivo o cohortes históricas en el ámbito del Servicio de Urología del Hospital Clínico San Carlos. Los datos se han obtenido de la revisión de la historia clínica de los pacientes, encontrándose parte de la misma informatizada y parte en formato de papel.

### 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio o diana la forman los varones remitidos al Servicio de Urología por sospecha de cáncer de próstata a los que, por este motivo, se les realiza una biopsia de próstata.



La población elegible la constituyen aquellos pacientes de la población de estudio o población diana que cumplen los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

El único **criterio de inclusión** del estudio es el haberse realizado una biopsia de próstata en el Servicio de Urología del Hospital Clínico, en el período de inclusión del estudio.

Los **criterios de exclusión** del estudio son:

- PSA de 50 ng/ml o mayor, por la relación prácticamente inequívoca de estos valores con la presencia de cáncer de próstata.
- Biopsias en las que se hayan obtenido menos de 10 cilindros de próstata. Como se recoge en las principales guías de práctica clínica, en la actualidad, el número recomendado de cilindros en una primera biopsia es de 10 cilindros.
- Pacientes con diagnóstico previo de adenocarcinoma de próstata o tratamiento del mismo ante la sospecha clínica.
- Pacientes en los cuales no es posible acceder a los datos de la biopsia de próstata por falta o pérdida de historia clínica.

### 3.3. MUESTRA

El tamaño muestral se calcula para una probabilidad de cáncer de próstata del 34%, obtenido de un estudio piloto de datos propios no publicado.

Este tamaño tendría que aportar 10 casos de cáncer de próstata por cada variable independiente introducida en el modelo multivariable, para un error alfa de 0,05 y uno beta de 0,20. Por lo tanto se precisan 500 hombres referidos para poder manejar 12 variables en los modelos ajustados (máximo número de variables manejadas en los nomogramas revisados en la literatura publicada).

El muestreo se realiza seleccionando a todos los pacientes biopsiados, de forma consecutiva durante el periodo de inclusión en el estudio: entre el 1 de octubre del 2013 y el 1 de Octubre de 2015. Se decide incluir todos los pacientes biopsiados en el periodo del estudio y no detener el muestreo al obtener 500 pacientes, según el cálculo del tamaño muestral, para compensar las posibles pérdidas y aumentar el poder estadístico del estudio.

### **3.4. PROTOCOLO DE REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA**

#### **3.4.1. Indicación de biopsia**

Las indicaciones de biopsia son la existencia de un tacto rectal sospechoso o la elevación de los niveles de PSA por encima de 4 ng/ml o en niveles menores a juicio del urólogo, por elevación desde un valor previo.

La indicación la establece en todos los casos un urológico del Servicio explicando pormenorizadamente riesgos y beneficios de la prueba y obteniendo el consentimiento informado por parte del paciente (ANEXO 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA DE PRÓSTATA).

### **3.4.2. Preparación para la biopsia**

Las biopsias se realizan siempre tras la realización de una preparación por parte del paciente, a nivel domiciliario, que consiste en enemas de limpieza (enema cassen la tarde y noche previa) y profilaxis antibiótica con dosis única de fosfomicina 3 gramos pauta 3 horas antes de la prueba. La misma dosis se administra a las 24 horas del procedimiento. En los casos en los que se realiza una anestesia general mediante sedación se precisan unas ayunas de 6 horas.

### **3.4.3. Anestesia**

En todos los casos la biopsia se realiza bajo anestesia, bien regional, con infiltración de lidocaína al 2% en los plexos periprostáticos, o bajo sedación por parte del servicio de Anestesiología del Hospital.

### **3.4.4. Procedimiento**

La biopsia se realiza transrectal ecodirigida con aguja de 18G y 20 cm. Se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo. Las biopsias las llevan a cabo diferentes profesionales del Servicio de Urología del centro. El número de cilindros de próstata obtenidos depende de si se trata de una primera biopsia o una sucesiva, del tamaño de la próstata y del criterio del urólogo realizador, acorde con el protocolo del servicio.

### 3.4.5. Estudio histopatológico

Los cilindros obtenidos se mantienen en formol, en bote individual identificativo de localización y paciente. Se remiten al servicio de Anatomía Patológica donde son fijados con parafina. Se seccionan con cortes de 4 a 6 micras y se tiñen con hematoxilina-eosina para su estudio.

Los resultados histopatológicos expuestos incluyen:

- Cilindros de próstata sin evidencia de malignidad. (SEM)
- Hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otros procesos no neoplásicos.
- Neoplasia intraepitelial de alto grado (HGPIN).
- Proliferación microacinar atípica. (ASAP).
- Glándulas atípicas sospechosas de malignidad.
- Carcinoma de próstata. Se gradúa según el sistema de Gleason.

## 3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 3.5.1. Variable dependiente

La variable dependiente es el **resultado de la biopsia**. Esta variable tiene dos categorías: biopsia negativa de malignidad y adenocarcinoma de próstata. A su vez el resultado negativo tiene varios diagnósticos anatomopatológicos: hiperplasia benigna de próstata (HBP), sin evidencia de malignidad (SEM), proliferación acinar atípica (ASAP), neoplasia intraepitelial de alto grado

(HGPIN). El adenocarcinoma de próstata se gradúa según la clasificación de Gleason (Tabla 2).

### 3.5.2. Variables independientes

- **Edad** del paciente en el momento de realizarse la biopsia.
- **Antecedentes familiares (AF)** de cáncer de próstata, definida como sí o no. Se considera que existen AF cuando hay algún familiar afecto de primer grado.
- Valor del antígeno prostático específico (**PSA**) medido en ng/ml. Todas las medidas de PSA se realizan con el mismo test de laboratorio. Se valora solamente el último PSA determinado, que condiciona la indicación de biopsia de próstata o el más cercano a la misma cuando la indicación se establece por un tacto rectal sospechoso.
- Valor del **cociente del PSA libre entre el PSA total**. Este valor lo determina el laboratorio cuando el PSA total está entre 3,2 y 10 ng/ml.
- **Volumen prostático** medido por ecografía transrectal en el momento, expresado en centímetros cúbicos según la fórmula de la elipsoide ( $\text{volumen} = 0,52 \times \text{diámetro máximo antero-posterior} \times \text{diámetro máximo transversal} \times \text{diámetro máximo céfalo-caudal}$ ).
- **Número de biopsias previas**.
- Existencia o no de **lesión hipoecoica en la ecografía** transrectal sospechosa de tumor de próstata.

- Datos del **tacto rectal** expresados como sospechoso (por la existencia de zonas induradas o irregulares) o no sospechoso.
- Número de **cilindros o cores** obtenidos en la biopsia.
- **Lesiones premalignas** halladas en biopsias previas; en este término se agrupan la neoplasia intraepitelial de alto grado (HGPIN), la proliferación microacinar atípica (ASAP) y las glándulas atípicas sospechosas de malignidad.

### 3.6. ESTUDIO ESTADÍSTICO

#### 3.6.1. Estudio descriptivo

En primer lugar se lleva a cabo un análisis descriptivo de los datos, donde se expresan los resultados de las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, según la distribución que sigan las variables y mediante proporciones en las variables cualitativas.

#### 3.6.2. Estudio analítico o inferencial

##### 3.6.2.1- Análisis de regresión logística univariable

Posteriormente se analiza la posible relación de cada variable, considerada de manera independiente, con el resultado de la biopsia. Para ello se aplica una regresión logística condicional (intrapaciente) con cada una de las variables, determinando la Odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95%.

Aquellas variables que muestren una significación estadística en el modelo univariable se introducen conjuntamente en un modelo de regresión logística multivariable.

### 3.6.2.2- Análisis de regresión logística multivariable.

Para construir diferentes modelos predictivos se clasifican las variables en clínicas, ecográficas y analíticas como muestra la tabla 8.

**Tabla 8.** Clasificación de las variables para la construcción de los modelos predictivos

<b>CLÍNICAS</b>	<b>ECOGRÁFICAS</b>	<b>ANALÍTICAS</b>
Edad	Lesión en ECO	PSA total
Antecedente Familiar	Vol. Próstata	Cociente de PSA
Tacto rectal		
Lesión premaligna		

Se elaboran varios modelos en función de la utilización únicamente de variables clínicas o del uso conjunto de variables clínicas y ecográficas. Inicialmente se elaboran dos modelos que utilizan el PSA. En el primero de ellos, Modelo 1, se incluyen todas las variables. En el Modelo 2 se excluyen las variables ecográficas, es decir, el volumen de próstata y la existencia o no de una lesión ecográfica, con la intención de analizar el efecto de este tipo de variables en la capacidad predictiva del modelo. En segundo lugar se construyen dos modelos con las mismas variables que los previos salvo el PSA, que es excluido. Por último se construyen dos últimos modelos que utilizan como variable analítica el cociente de PSA libre entre el total. Se desarrollan de esta forma 6 modelos que vienen definidos en la tabla 9.

**Tabla 9.** Definición de los modelos predictivos elaborados en función de las variables que utiliza cada modelo

MODELO					
MODELO PREDICTIVO	TIPO DE VARIABLES UTILIZADAS				VARIABLES
	CLÍNICAS	ECOGRÁFICAS	ANALÍTICAS		
			PSA	COCIENTE DE PSA	
MODELOS QUE INCLUYEN PSA					
MODELO 1	X	X	X		Edad, AF, TR, VP, Lesión en eco, PSA
MODELO 2	X		X		Edad, AR,TR, PSA
MODELOS SIN VARIABLE ANALÍTICA					
MODELO 3	X	X			Edad, AF, TR, VP, Lesión en eco.
MODELO 4	X				Edad, AR,TR.
MODELOS CON COCIENTE PSAL/T					
MODELO 5	X	X		X	Edad, AF, TR, VP, Lesión en eco, Cociente de PSA
MODELO 6	X			X	Edad, AR,TR, cociente de PSA

PSA: antígeno prostático específico, AF: antecedente familiar, TR: tacto rectal, VP: volumen de próstata

Se desarrolla un séptimo modelo que predice la probabilidad de **carcinoma significativo**, entendiendo por tal aquel con Gleason  $\geq 7$ . La importante variabilidad en las formas clínicas del carcinoma de próstata, que comprende desde enfermedades indolentes hasta carcinomas de muy alta agresividad, nos anima a buscar la probabilidad, no sólo de cualquier carcinoma sino en especial la de aquellos denominados significativos. Éstos están definidos por presentar un Gleason  $\geq 7$  y entendidos como tumores con capacidad metastásica y que se van a beneficiar de un tratamiento activo.

Se realiza una regresión logística múltiple y se calcula la probabilidad individual de que el resultado de la biopsia salga positivo de malignidad, según la ecuación general (función logística):

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_K X_K)}$$



Donde:

- **Y** es la variable dependiente (resultado positivo en la biopsia).
- **X1, X2, X3, ..., Xk** son las variables independientes identificadas.
- **$\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , ...,  $\beta_k$**  son los parámetros del modelo.
- **exp** es la función exponencial simplificada. Corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis. El número **e** es la constante de Euler, base de los logaritmos neperianos cuyo valor en milésimas es de 2,718.

### 3.6.3. Desarrollo de un nomograma

Se elabora un nomograma, como representación gráfica de la regresión logística multivariable obtenida. De esta forma se genera un modelo de la probabilidad de tener un carcinoma de próstata.

De la misma forma, se elabora otro modelo que predice la probabilidad de tener un **carcinoma significativo** entendiendo por tal aquel con Gleason  $\geq 7$ .

### 3.6.4. Valoración de la capacidad predictiva del modelo

Para estudiar la seguridad predictiva del modelo usamos tres herramientas: discriminación, calibración y utilidad clínica.

La capacidad discriminativa, es el grado en el que el modelo es capaz de distinguir entre individuos de mayor y menor riesgo.

Se mide mediante el área bajo la curva (AUC) de ROC. Se comparan las AUC de las curvas de ROC del modelo completo con el modelo resultante de la utilización exclusiva del valor del PSA y un modelo que utiliza PSA y el tacto rectal, como indicación clásica de biopsia; se analiza y compara así mismo el efecto que tiene cada una de las variables en la capacidad predictiva.

La calibración o coincidencia entre las probabilidades predichas y las frecuencias reales observadas se representa mediante un gráfico de calibración y el test de Hosmer y Lemeshow.

Por último comprobamos si el modelo resulta clínicamente útil, para lo cual establecemos el punto de corte óptimo de predicción, calculando sus beneficios netos y las curvas de decisión de Vickers.

### **3.6.5. Aplicabilidad del modelo**

Con la intención de facilitar la aplicación clínica diaria del modelo, se elabora una plantilla de excel que simplifica el cálculo de la fórmula que calcula la probabilidad de cáncer. Su utilización permite un cálculo mucho más rápido que el uso del nomograma clásico y requiere únicamente de un ordenador, herramienta accesible en todas las consultas a día de hoy.

### **3.6.6. Validación interna**

Se realiza una validación interna del nomograma mediante muestreo de 200 muestras por *bootstrap*.

Para todos los cálculos se aceptó como nivel de significación un valor de  $p$  inferior a 0,05. Todos los análisis se han llevado a cabo con el programa estadístico Stata versión 12.0. Se utiliza el test de T-Student y test de Wilcoxon para evaluar las diferencias entre variables continuas. El test de Chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher se utiliza en las variables cualitativas.

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS**

La participación en este estudio no supuso ningún riesgo adicional para los participantes seleccionados pues no se modificó la práctica clínica habitual llevada a cabo por el Servicio.

#### **3.7.1. Autorización comité ético**

La obtención de los datos se realiza mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Teniendo en cuenta que existe un interés científico, que no se espera un riesgo para la salud de los participantes y que la obtención del consentimiento informado requiere la adopción de medidas desproporcionadas, se considera que en este estudio está justificada la ausencia del consentimiento de los participantes del estudio.

Sí que se considera oportuno la solicitud de aprobación por parte del comité ético del Hospital Clínico San Carlos, que tras valoración, autoriza el estudio como se muestra en el ANEXO 2.- INFORME DE CEIC.

### **3.7.2. Confidencialidad de datos**

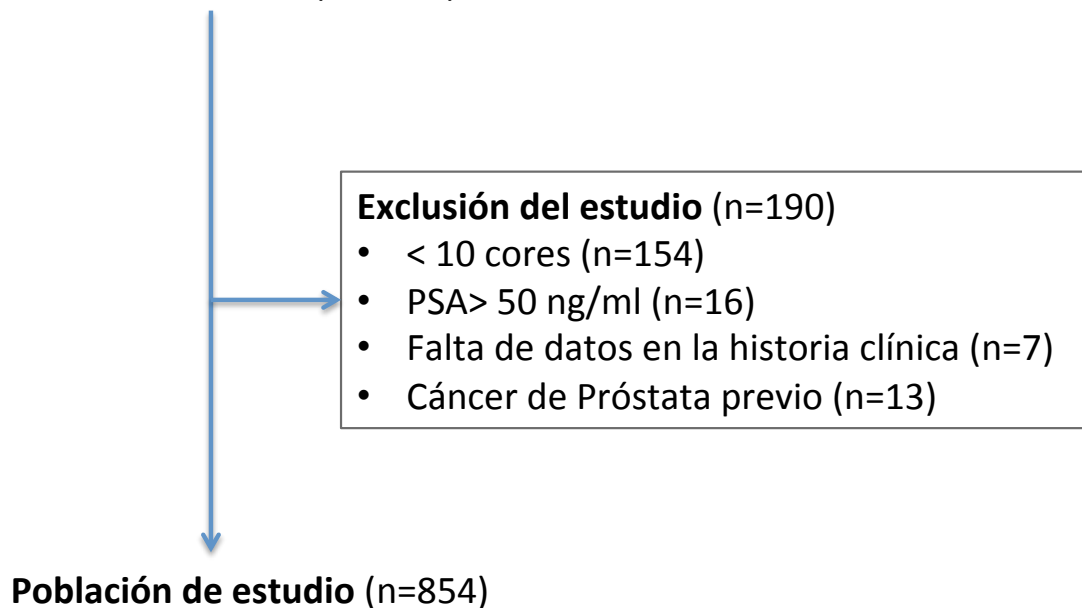
En lo referente a los datos del estudio se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 (BOE n.m.298, del 14 de diciembre de 1999) de “protección de datos de carácter personal”. Por ello tras la recogida de los datos se procede a anonimizar el registro de la base de datos.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE ESTUDIADA

Se revisan todos los historiales de los pacientes a los que se les ha realizado una biopsia de próstata en el periodo del estudio: del 1 Octubre del 2013 al 1 Octubre de 2015. De las 1044 biopsias analizadas, cumplen criterios de inclusión 854, según se muestra en el diagrama de flujo. Estas 854 biopsias analizadas corresponden a 730 pacientes, al realizarse 113 pacientes más de una biopsia.

**Población evaluable (n=1044)**



**Figura 8.** Diagrama de flujo

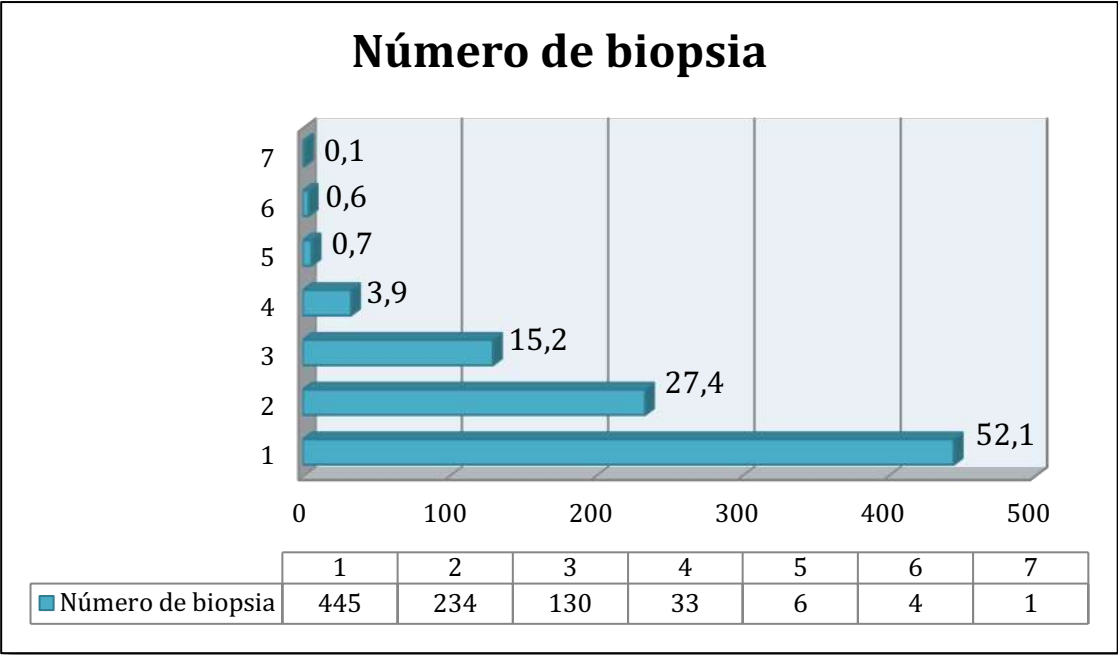
Se describen en la tabla las características de los pacientes de la cohorte estudiada. (tabla 10). El valor del cociente de PSA, sólo está disponible en un 76,84% de la muestra al ser determinado exclusivamente cuando el valor del PSA total está entre 3,2 y 10 ng/ml, o bajo petición fuera de este rango. El antecedente familiar es recogido en 494 pacientes, lo que supone un 67,67% del total. De las 408 sucesivas biopsias analizadas, el dato de la existencia de una lesión premaligna en la biopsia previa, queda recogido en 407 casos.

**Tabla 10.** Características de la cohorte de estudio

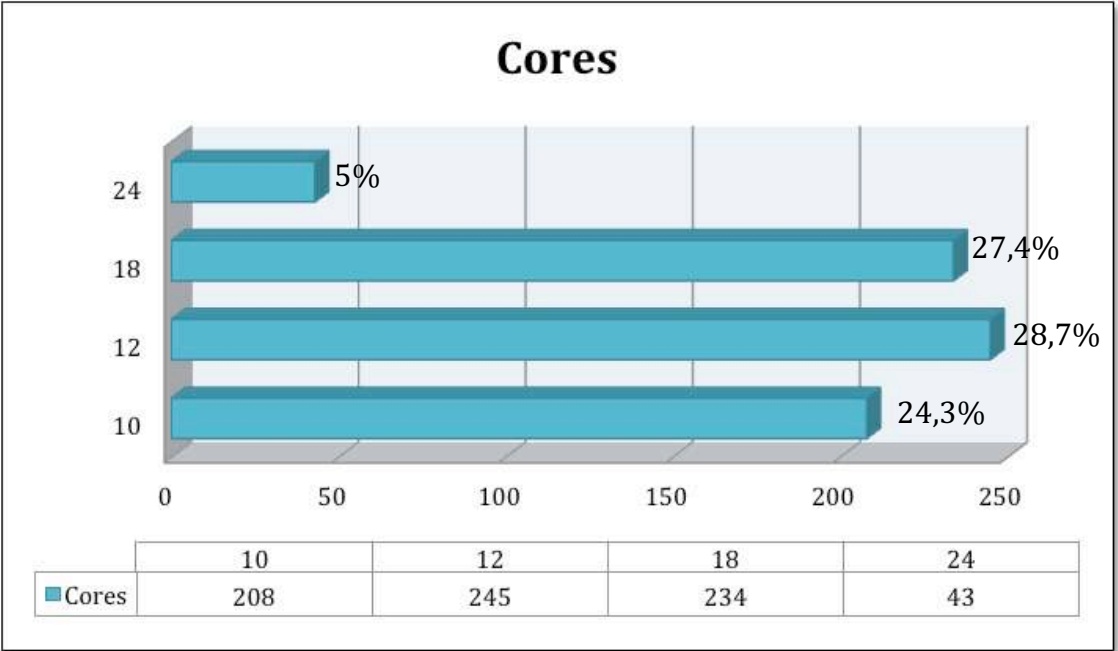
	Media±DE	Rango
<b>Edad (años)</b>	67,55±7,895	33-85
<b>PSA total (ng/ml)</b>	8,58±5,884	0,79-47
<b>PSA I/t (%) <sup>(1)</sup></b>	15,44±6,423	0-57
<b>Vol. Próstata (cc)</b>	61,39±31,033	15-260
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>AF de CaP n(%) <sup>(2)</sup></b>	109	22,06
<b>Tacto rectal sospechoso n(%)</b>	123	16,8
<b>Lesión en ECO n(%)</b>	154	21,1
<b>Lesión premaligna en biopsia previa n(%) <sup>(3)</sup></b>	45	11,1

(N=730). (1) N de 561. (2) N de 494. (3) N de 407

En el 53% de los casos, la biopsia estudiada corresponde a la primera biopsia (Figura 9). El número de cilindros obtenidos, tras haber excluido del estudio todas aquellas biopsias en las que se habían obtenido menos de 10 cores se distribuye como se muestra en la figura 10. La mayoría de las veces se obtubieron entre 10 y 18 cores.



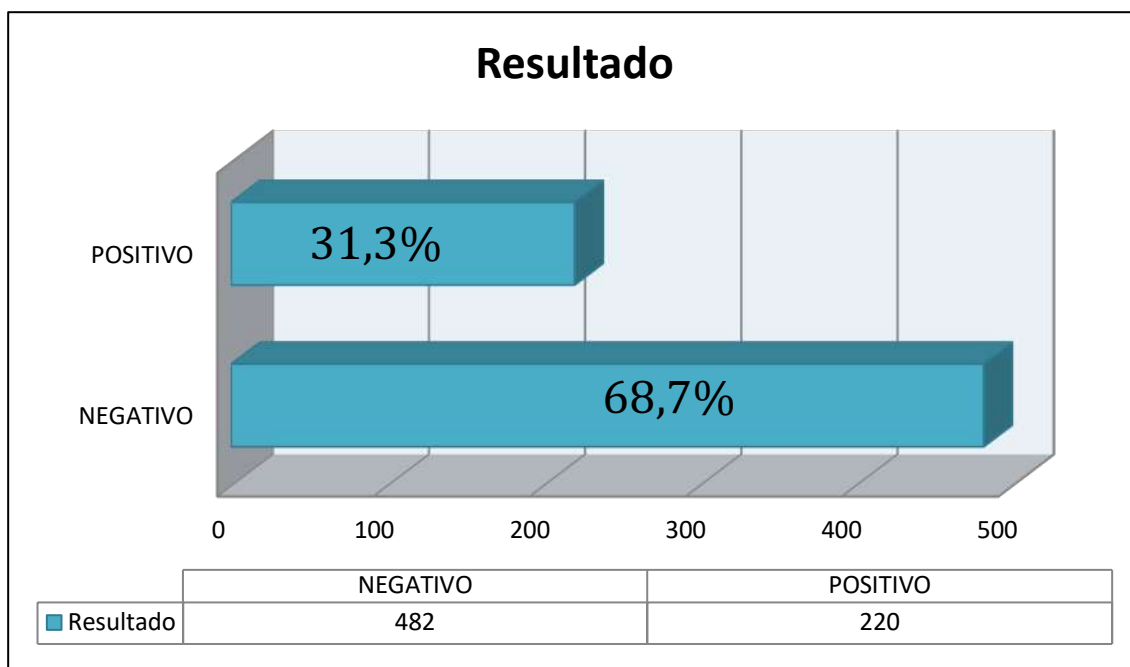
**Figura 9.** Número de biopsias realizadas



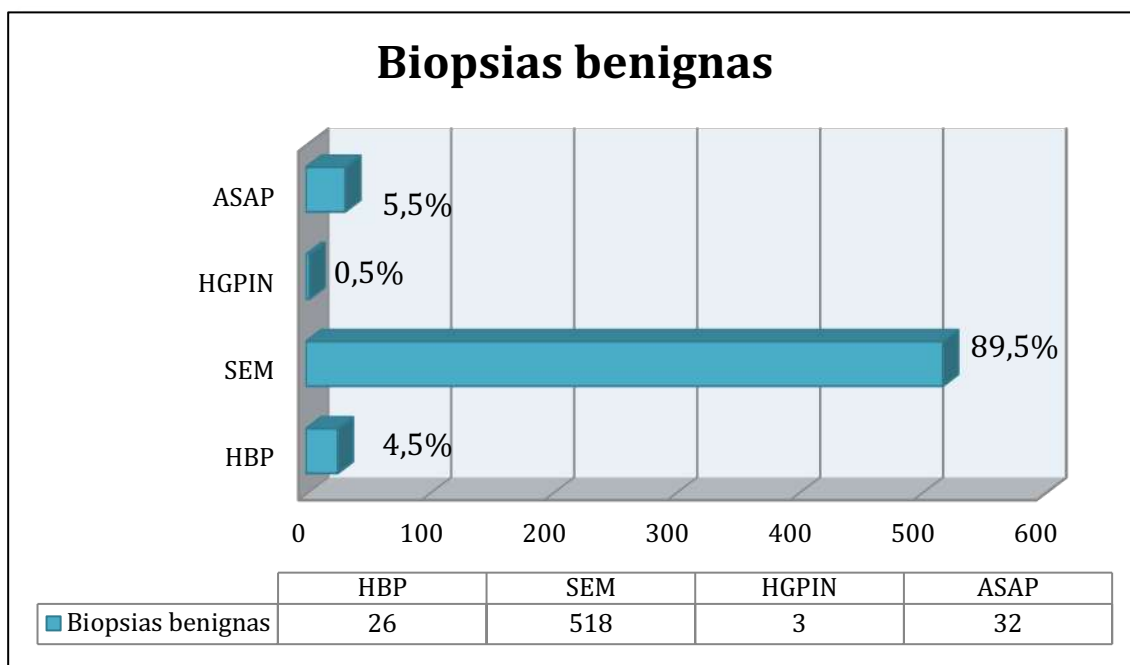
**Figura 10.** Número de cilindros obtenidos



Se detecta cáncer de próstata en un 31,4 % de pacientes. La distribución del diagnóstico anatomopatológico queda reflejada en las figuras 11 a 14.

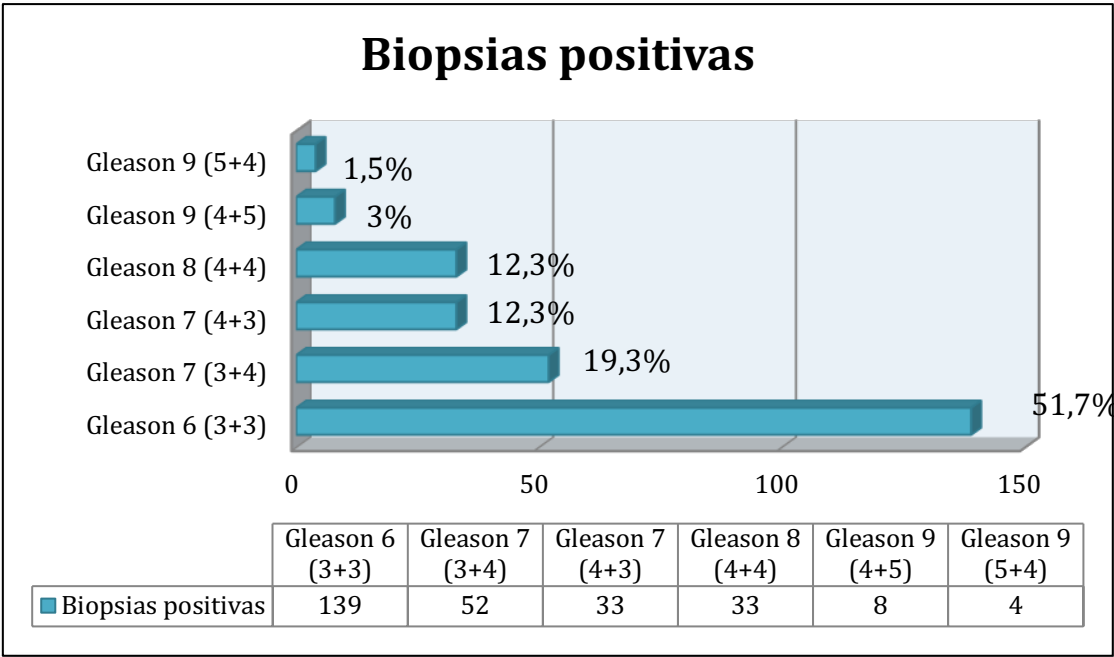


**Figura 11.** Resultado anatomopatológico de la biopsia

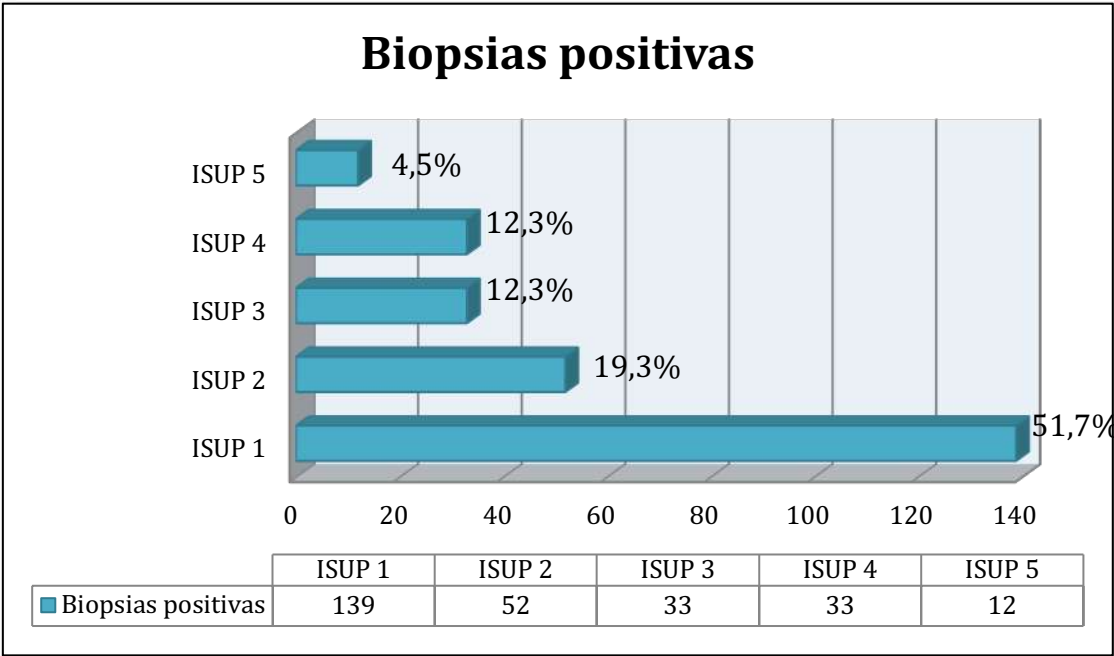


**Figura 12.** Resultado anatomopatológico de las biopsias benignas.

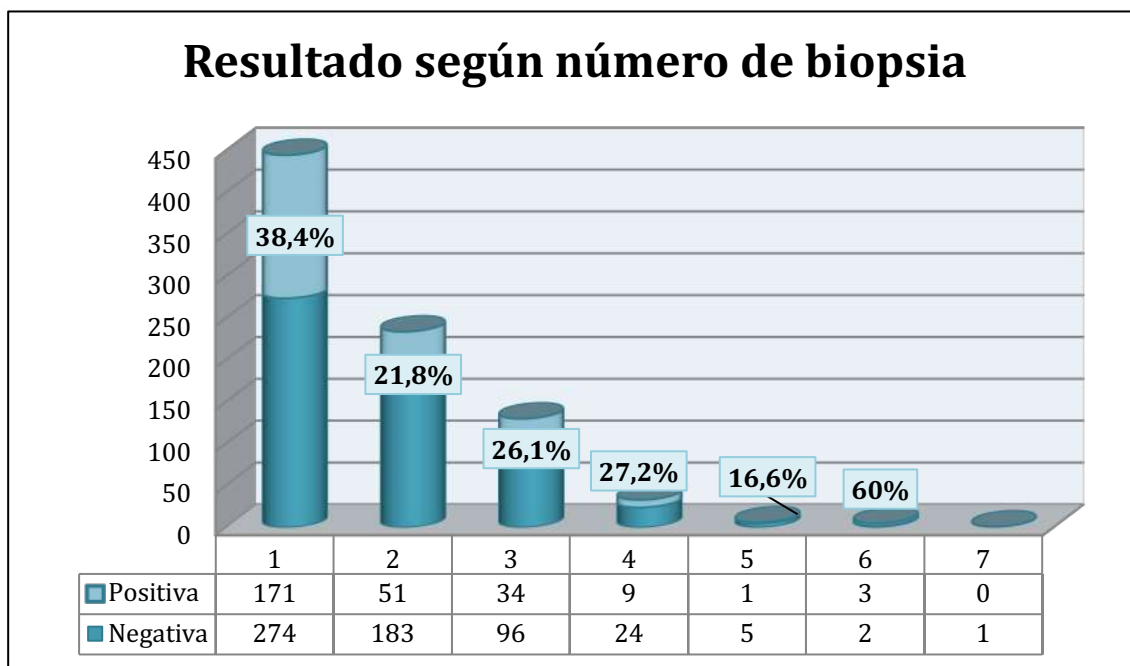
ASAP:proliferación acinar atípica; HGPIN: neoplasia intraepitelial de alto grado; SEM: sin evidencia de malignidad; HBP: hiperplasia benigna de próstata



**Figura 13.** Resultados anatomopatológico de las biopsias positivas según gradación de Gleason



**Figura 14.** Resultados anatomopatológico de las biopsias positivas según gradación ISUP



**Figura 15.** Resultado según el número de biopsia

En la tabla 11 se muestran las variables en cada uno de los grupos obtenidos en función del resultado de la biopsia.

**Tabla 11.** Comparativa entre los grupos según el resultado de la biopsia

	Pacientes CON cáncer (268)	Pacientes SIN cáncer (585)	P
<b>Edad (años)</b>			
Media $\pm$ DE	69,53 $\pm$ 7,94	66,28 $\pm$ 7,63	0,001
<b>AF de CaP n(%)<sup>(1)</sup></b>	51 (26,2)	80 (21,2)	0,183
<b>PSA (ng/ml)</b>			
Media $\pm$ DE	9,50 $\pm$ 7,54	8,14 $\pm$ 4,80	0,007
<b>Cociente de PSA (%)<sup>(2)</sup></b>			
Media $\pm$ DE	13,55 $\pm$ 6,04	16,13 $\pm$ 6,15	0,001
<b>Vol. Próstata (cc)</b>			
Media $\pm$ DE	49,77 $\pm$ 25,77	66,53 $\pm$ 31,44	0,001
<b>Tacto rectal sospechoso n(%)</b>	80 (29,9)	57 (9,8)	0,001
<b>Lesión en ECO n (%)</b>	88 (32,8)	83(14,2)	0,001
<b>Lesión premaligna en biopsia previa n(%)<sup>(3)</sup></b>	14 (14,6)	31 (10)	0,207

(1) N de 479: Con cáncer: 139, Sin cáncer: 340 (2) N de 572: Con cáncer: 195, Sin cáncer: 377 (3) N de 407: Con cáncer: 96, Sin cáncer: 311

La media de PSA, edad y volumen prostático es de 8,58 ng/ml, 67,55 años y 62 ml, respectivamente. Los varones con diagnóstico de cáncer tenían más edad y valores mayores de PSA, comparativamente con el grupo de varones sin cáncer ( $p < 0,001$ ). Por contra se observa una relación inversa en el cociente de PSA libre y total y con el volumen de próstata. No se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la existencia o no de una lesión premaligna en la biopsia previa ni en la existencia de un antecedente familiar de cáncer de próstata.

#### 4.2. REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL PARA CADA VARIABLE

Se realiza un análisis de regresión univariable para las variables edad, antecedente familiar, nivel de PSA, cociente de PSA, volumen prostático, tacto rectal, lesiones ecográficas y existencia de una lesión premaligna en la biopsia previa (tabla 12).

**Tabla 12.** *Análisis de regresión logística univariable*

	OR	IC 95%	P
<b>Edad</b>	1,058	1,037-1,079	0,000
<b>Antecedente Familiar</b>	1,315	0,878-1,969	0,184
<b>PSA total</b>	1,038	1,014-1,063	0,002
<b>Cociente de PSA</b>	0,926	0,897-0,955	0,000
<b>Vol. Próstata</b>	0,977	0,971-0,983	0,000
<b>Tacto rectal sospechoso</b>	3,934	2,695-5,743	0,000
<b>Lesión en ECO</b>	2,957	2,094-4,175	0,000
<b>Lesión premaligna en biopsia previa</b>	1,660	0,803-3,431	1,171

Se encontraron asociaciones significativas con la aparición de cáncer en la biopsia en el caso de la edad, el valor del PSA, la existencia de un TR positivo o la aparición de una lesión sospechosa en la ecografía transrectal. La relación fue inversa con el volumen prostático y el cociente de PSA libre frente al total. No resulta significativa la asociación con el antecedente familiar de cáncer de próstata ni con la existencia de una lesión premaligna en la biopsia previa.

#### **4.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE**

Se realizan varios modelos de regresión logística multivariable, utilizando diferentes combinaciones de las variables de estudio, tal y como se explicó en el apartado de material y métodos y como quedó reflejado en la tabla 9.

Se elaboran primero los modelos que incluyen como variable analítica el PSA total. El primer modelo (Modelo 1) resulta de la utilización de todas las variables, tanto clínicas como ecográficas y el PSA total. En el segundo modelo (Modelo 2) se prescinde de las variables ecográficas. La tabla 13 muestra el análisis de regresión logística multivariable de ambos modelos así como el del PSA exclusivamente y del que une el PSA y el tacto rectal.

**Tabla 13.** *Análisis de regresión logística multivariable*

VARIABLES	OR	IC 95%	p
<b>MODELO 1</b>			
Edad	1,076	1,047-1,106	0,000
Antecedente familiar	1,708	1,082-2,697	0,022
Tacto rectal sospechoso	2,375	1,385-4,073	0,002
Vol. Próstata	0,974	0,966-0,982	0,000
Lesión en ECO	1,745	1,046-2,908	0,033
PSA total	1,022	0,987-1,058	0,226
<b>MODELO 2</b>			
Edad	1,060	1,033-1,088	0,000
Antecedente Familiar	1,550	1,007-2,384	0,046
Tacto rectal sospechoso	3,143	1,950-5,069	0,000
PSA total	1,006	0,974-1,039	0,117
<b>PSA total</b>	<b>1,038</b>	<b>1,014-1,063</b>	<b>0,002</b>
<b>PSA total</b>	<b>1,030</b>	<b>1,005-1,056</b>	<b>0,017</b>
<b>Tacto rectal</b>	<b>3,781</b>	<b>2,584-5,534</b>	<b>0,000</b>

*Modelos que incluyen PSA*

Todas las variables muestran una relación estadísticamente significativa con la aparición de cáncer en la biopsia, a excepción del PSA.

Al no resultar significativo el PSA en los análisis multivariados se realizan dos modelos nuevos, Modelo 3 y Modelo 4, resultantes de eliminar el PSA de los modelos 1 y 2. El análisis multivariable se muestra en la tabla 14.

**Tabla 14.** *Análisis de regresión logística multivariable*

VARIABLES	OR	IC 95%	P
<b>MODELO 3</b>			
Edad	1,079	1,050-1,108	0,000
Tacto rectal sospechoso	2,404	1,404-4,0116	0,001
Lesión en ECO	1,833	1,108-3,032	0,018
Vol. Próstata	0,975	0,967-0,983	0,000
Antecedente familiar	1,718	1,089-2,709	0,020
<b>MODELO 4</b>			
Edad	1,061	1,034-1,089	0,000
Tacto rectal sospechoso	3,165	1,966-5,097	0,000
Antecedente familiar	1,548	1,007-2,381	0,047

*Modelos que no incluyen PSA*

Todas las variables de los modelos 3 y 4 resultan estadísticamente significativas.

Por último se realiza el análisis incluyendo la otra variable analítica disponible, el cociente de PSA. Se generan de este modo los modelos 5 y 6.

**Tabla 15.** Análisis de regresión logística multivariable

VARIABLES	OR	IC 95%	P
<b>MODELO 5</b>			
Edad	1,090	1,055-1,126	0,000
Antecedente familiar	1,912	1,123-3,257	0,017
Tacto rectal sospechoso	2,467	1,282-4,750	0,007
Vol. Próstata	0,973	0,962-0,984	0,000
Lesión en ECO	2,080	1,123-3,851	0,020
Cociente de PSA	0,947	0,906-0,990	0,015
<b>MODELO 6</b>			
Edad	1,078	1,045-1,111	0,000
Antecedente familiar	1,687	1,018-2,796	0,042
Tacto rectal sospechoso	3,349	1,831-6,127	0,001
Cociente de PSA	0,907	0,871-0,944	0,000

*Modelos que incluyen el cociente de PSA Análisis de regresión logística multivariable.*

Las variables de los modelos 4 y 5 aportan capacidad predictiva al modelo completo al resultar estadísticamente significativas.

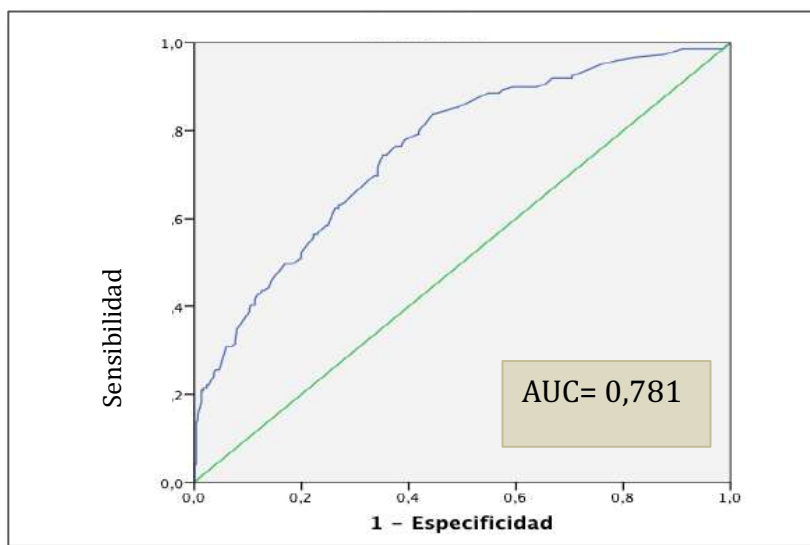
#### 4.4. DESARROLLO DE NOMOGRAMA COMO REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL MODELO

El modelo que muestra mayor capacidad predictiva es el Modelo 5 que utiliza tanto variables clínicas como ecográficas y como variable analítica el cociente entre PSA libre y PSA total.

## RESULTADOS

Se construye en primer lugar un nomograma de probabilidad de tener un cáncer de próstata, según la base del modelo de regresión logística obtenido, que sigue la ecuación:

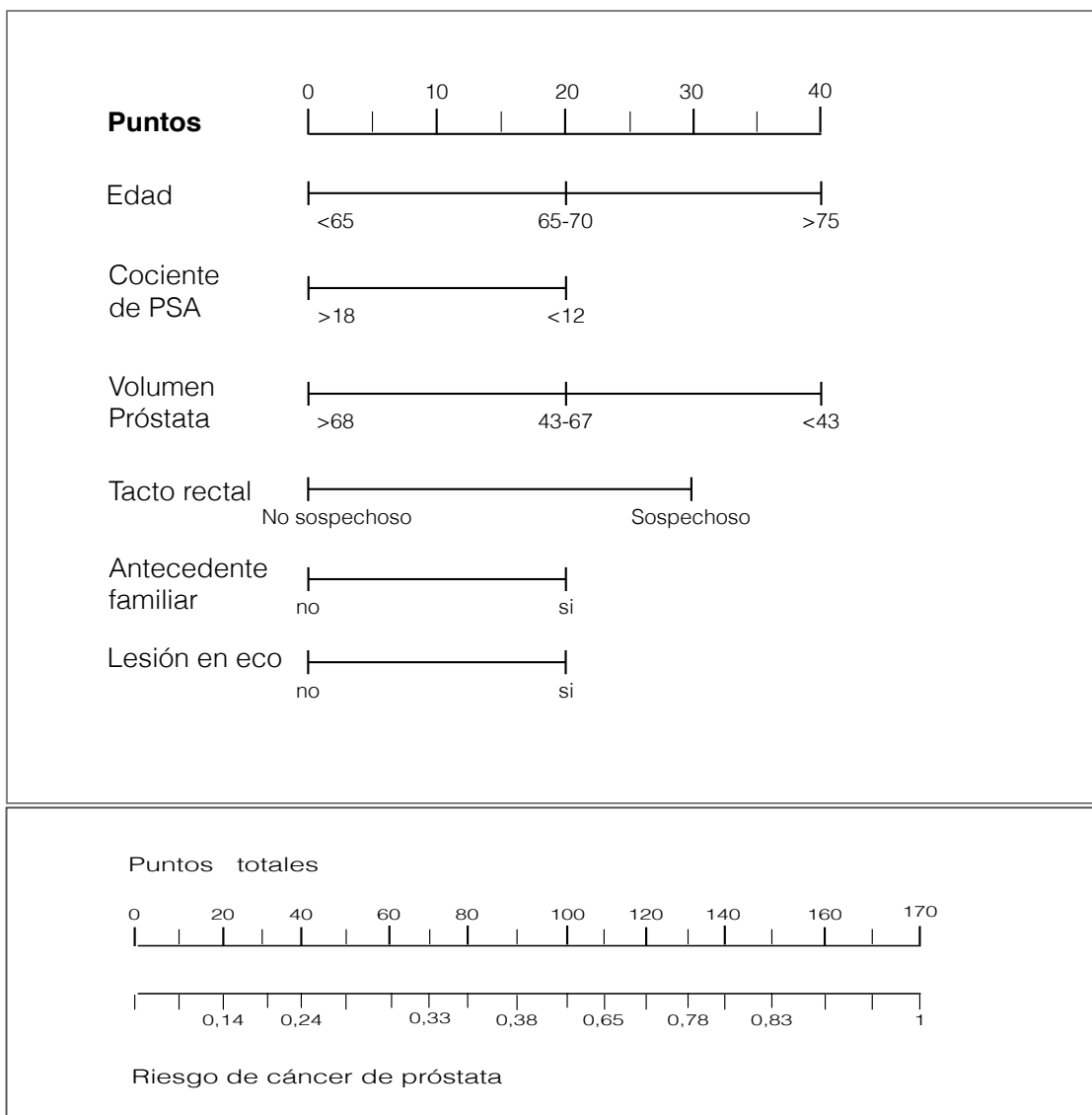
$$PCP = \frac{1}{1 + e^{(-4,566 + 0,086 \times \text{edad} - 0,055 \times \text{PSA}/t - 0,028 \times \text{VP} + 0,903 \times \text{TR} + 0,732 \times \text{ECO} + 0,0648 \times \text{AF})}}$$



**Figura 16.** Curva ROC modelo que predice la aparición de cualquier cáncer

El nomograma basado en este modelo se muestra en la figura 17.





**Figura 17.** Nomograma de predicción de cáncer de próstata

Se genera también un modelo de predicción de la probabilidad de tener un carcinoma significativo. Se muestra en la tabla 16, el análisis de regresión logística multivariable.

**Tabla 16.** Análisis de regresión logística multivariable

VARIABLES	OR	IC 95%	p
<b>MODELO DE CaP significativo</b>			
Edad	1,112	1,063-1,163	0,000
Antecedente familiar	1,163	0,563-2,404	0,683
Tacto rectal sospechoso	4,664	2,266-9,600	0,000
Vol. Próstata	0,975	0,960-0,991	0,002
Lesión en ECO	1,281	0,593-2,767	0,528
Cociente de PSA	0,938	0,883-0,996	0,037

*Modelo que calcula la probabilidad de carcinoma significativo*

El antecedente familiar y la existencia de una lesión ecográfica sospechosa, no alcanzan significación estadística para predecir un carcinoma significativo y salen por tanto del modelo. La tabla 17 recoge la regresión logística multivariable del modelo definitivo.

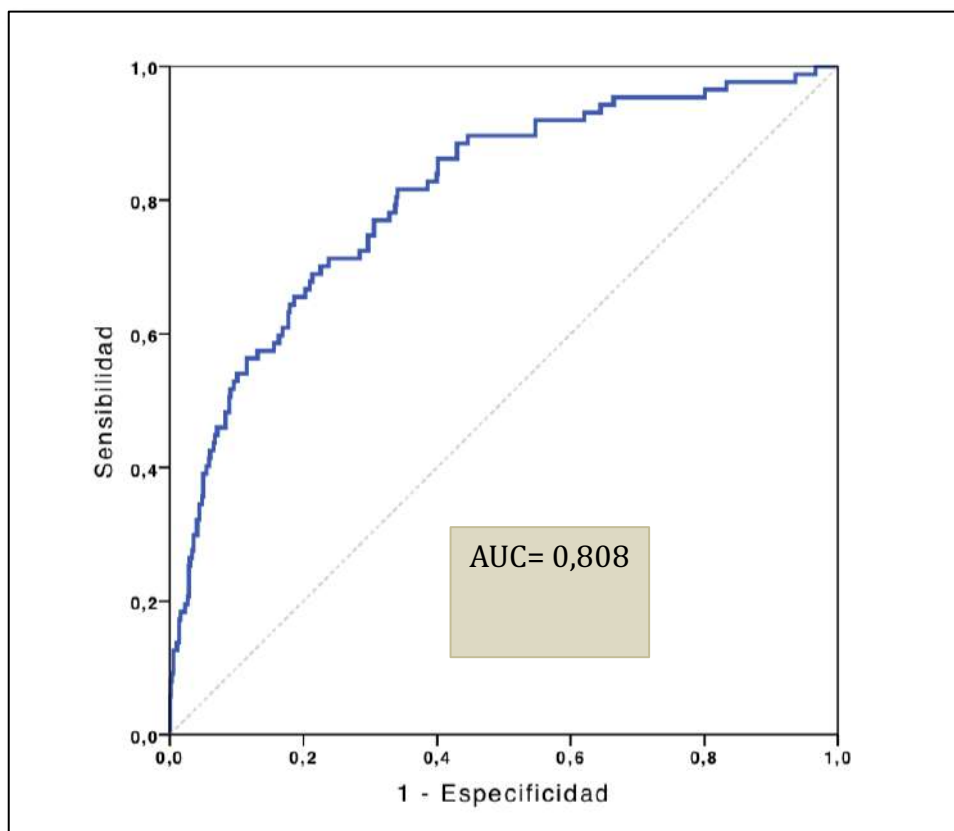
**Tabla 17.** Análisis de regresión logística multivariable.

VARIABLES	OR	IC 95%	P
<b>MODELO DEFINITIVO DE CaP significativo</b>			
Edad	1,098	1,059-1,139	0,000
Tacto rectal sospechoso	4,931	2,778-8,752	0,000
Vol. Próstata	0,971	0,958-0,984	0,000
Cociente de PSA	0,969	0,923-1,017	0,020

*Modelo definitivo que calcula la probabilidad de carcinoma significativo*

De esta forma el modelo que predice la probabilidad de un carcinoma significativo sigue la ecuación:

$$PCP_{\text{significativo}} = \frac{1}{1 + e^{(-6,616 + 0,094 \times \text{edad} - 0,032 \times \text{PSA}/t - 0,030 \times \text{VP} + 1,596 \times \text{TR})}}$$

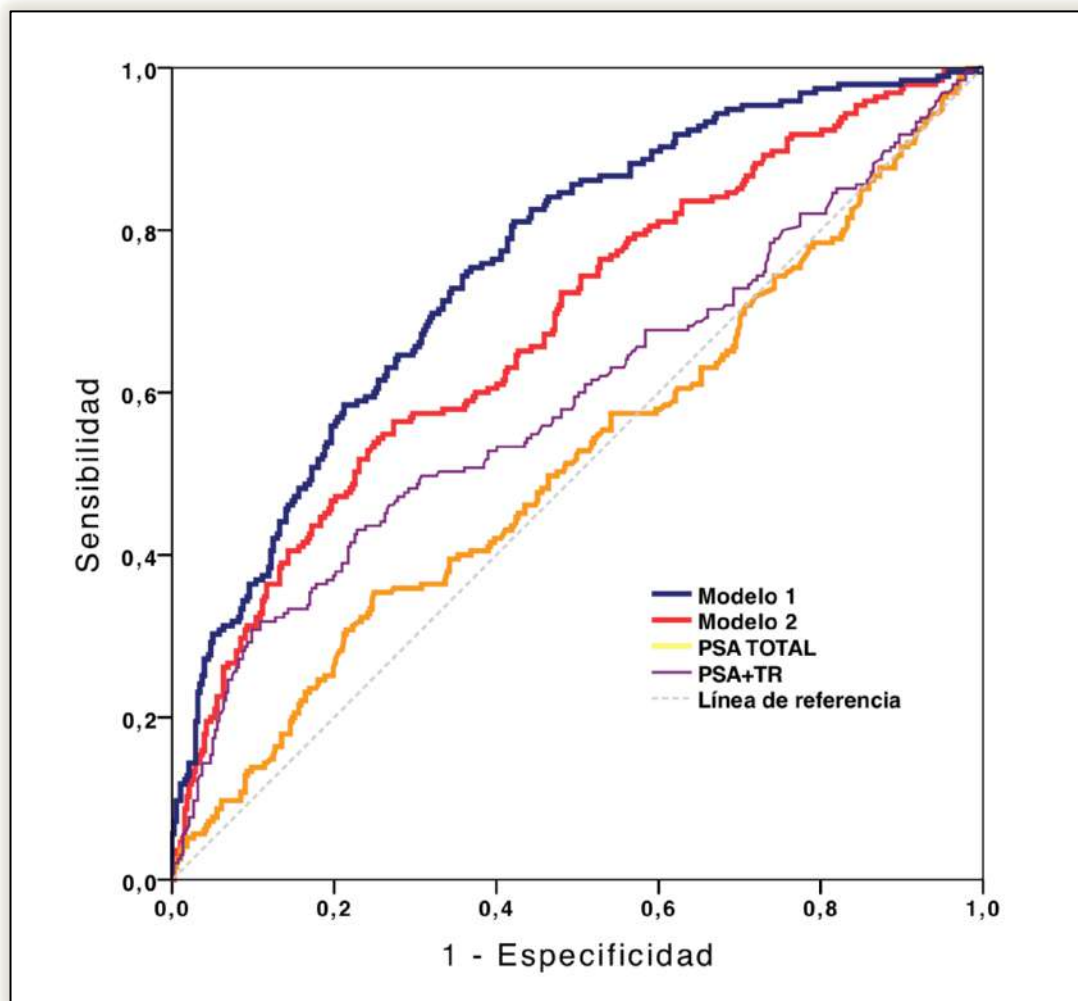


**Figura 18.** Curva ROC del modelo que predice la aparición de cáncer significativo

## 4.5. ESTUDIO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

### 4.5.1. Discriminación

La exactitud predictiva representada mediante las curvas ROC y sus respectivas áreas bajo la curva se muestran en las figuras 19 a 22 y en las tablas 18 a 21.

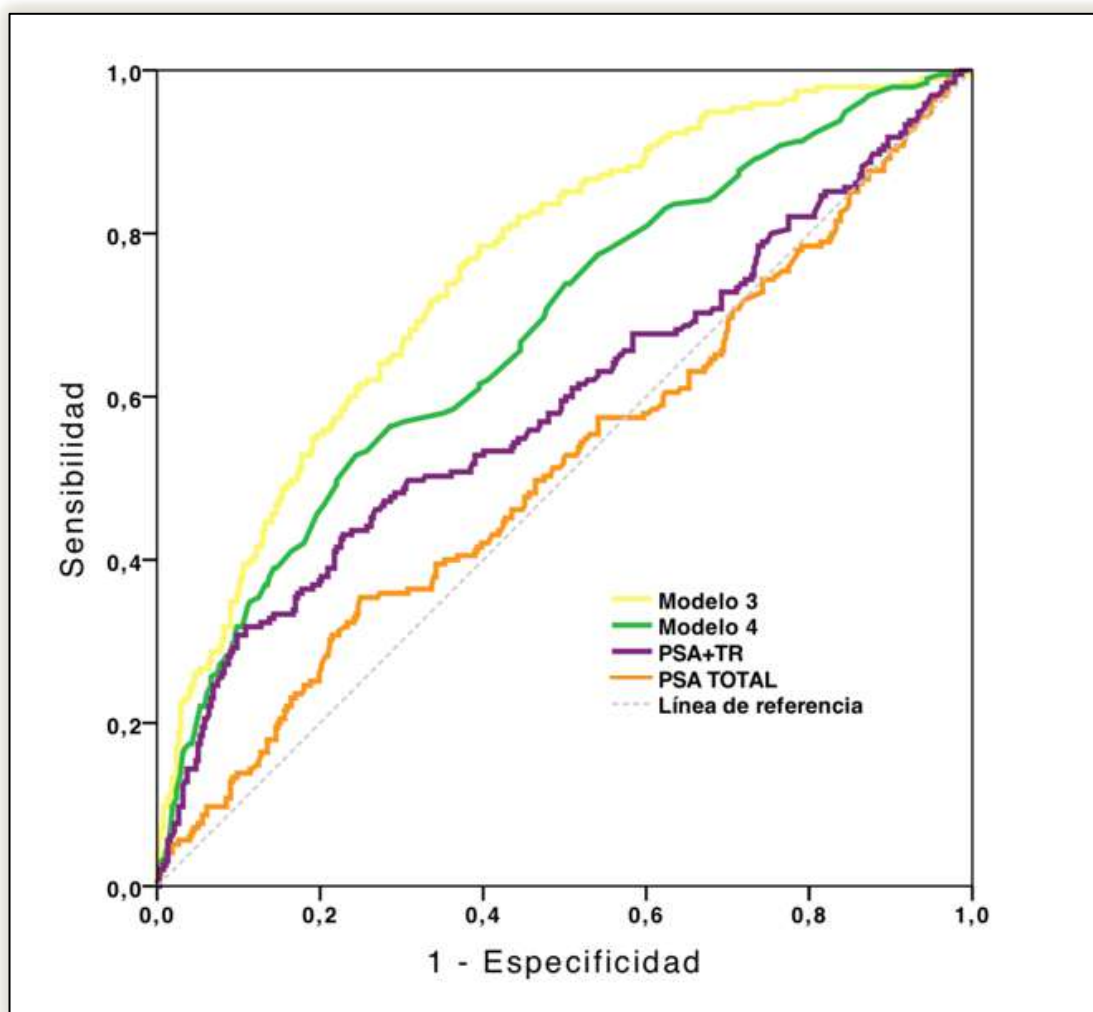


**Figura 19.** Curvas de ROC Modelos 1 y 2

Modelo 1 (variables clínicas, ecográficas y PSA total) y Modelo 2 (variables clínicas y PSA total). Se comparan con la curva del PSA sólo y del PSA junto al TR

**Tabla 18.** Área bajo la curva de los modelos 1 y 2, del PSA y del modelo que combina PSA y TR

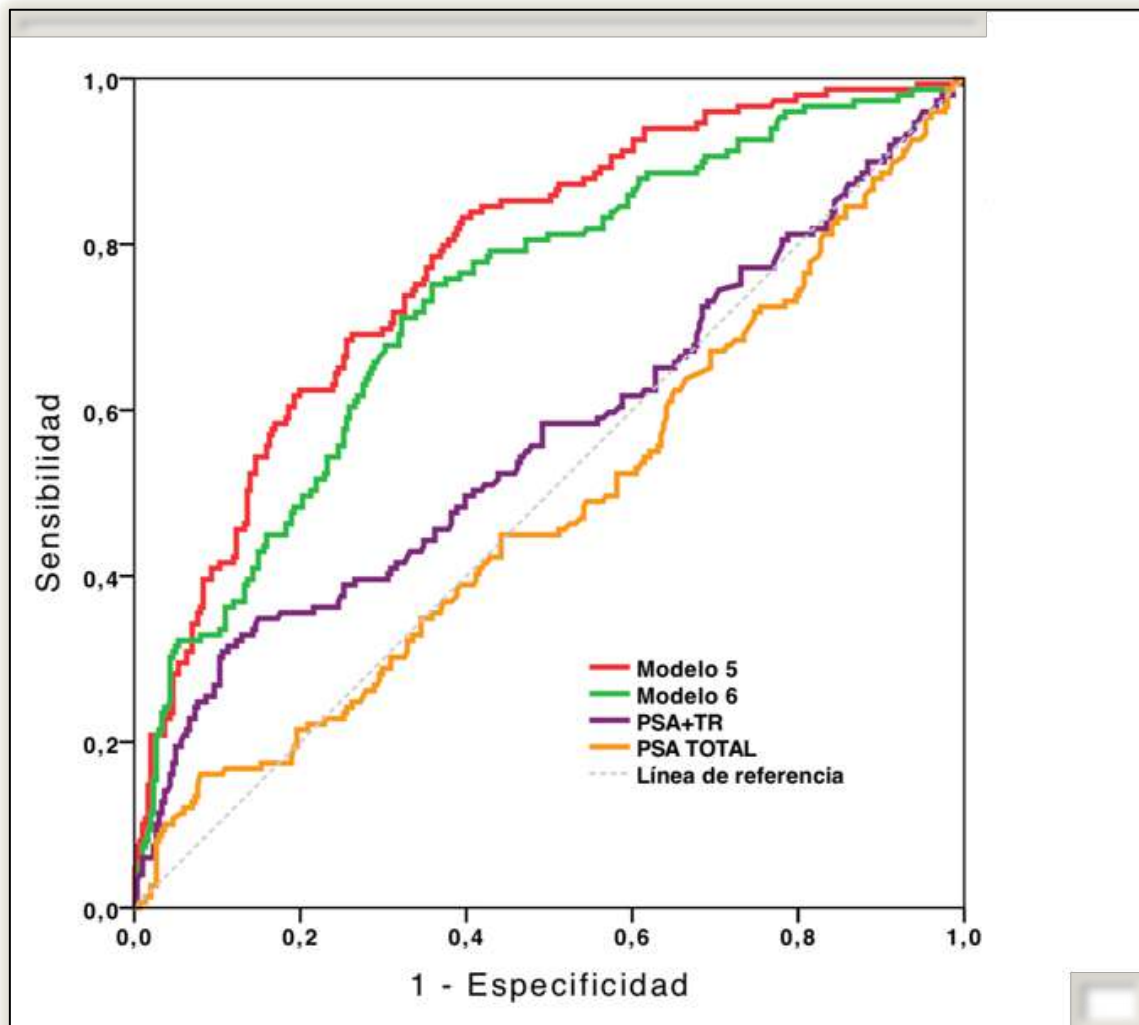
	AUC	IC 95%	P
<b>Modelo 1</b>	0,758	0,717-0,799	0,000
<b>Modelo 2</b>	0,680	0,634-0,727	0,000
<b>PSA total</b>	0,518	0,466-0,569	0,490
<b>PSA total + TR</b>	0,593	0,542-0,645	0,000



**Figura 20.** Curvas ROC: Modelos 3 y 4  
Se comparan con la curva del PSA sólo y del PSA junto al TR

**Tabla 19.** Área bajo la curva de los modelos 3 y 4, del PSA y del modelo que combina PSA y TR

	AUC	IC 95%	P
<b>Modelo 3</b>	0,757	0,717-0,798	0,000
<b>Modelo 4</b>	0,681	0,634-0,727	0,000
<b>PSA total</b>	0,518	0,466-0,569	0,490
<b>PSA total + TR</b>	0,593	0,542-0,645	0,000

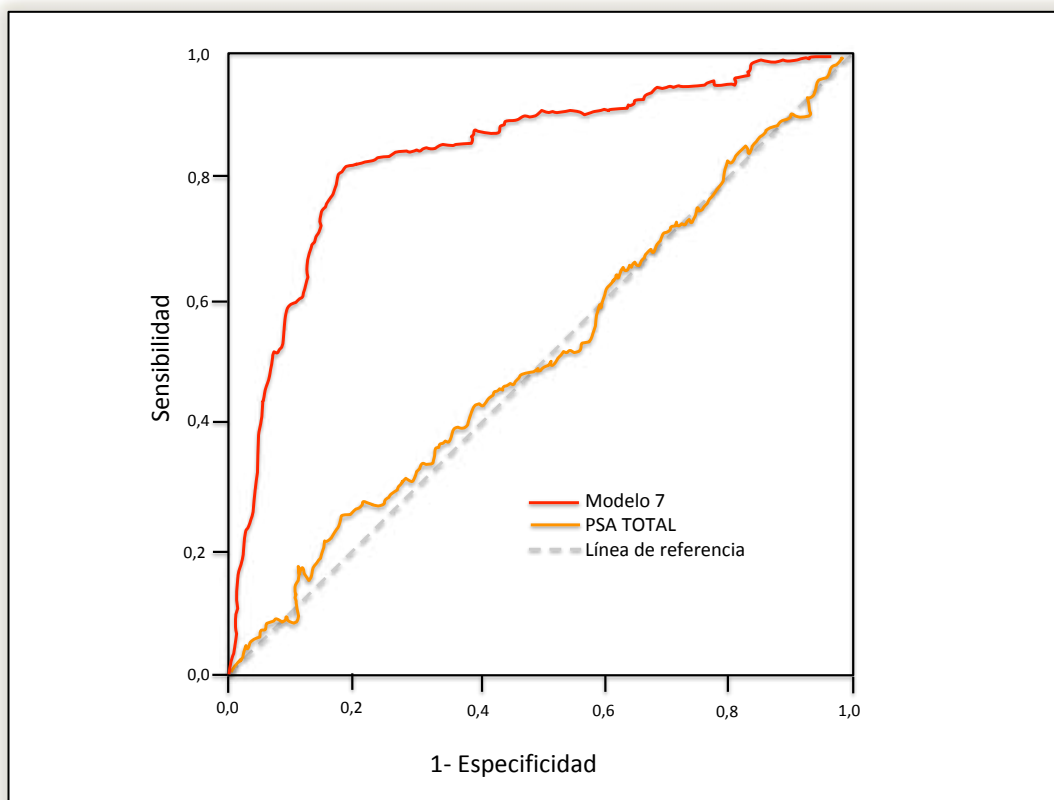


**Figura 21.** Curvas de ROC Modelos 5 y 6

Modelo 5 (variables clínicas, ecográficas y Cociente de PSA) y modelo 6 (variables clínicas y cociente de PSA). Se comparan con la curva del PSA sólo y del PSA junto al TR

**Tabla 20.** Área bajo la curva de los modelos 5 y 6, del PSA y del modelo que combina PSA y TR

	AUC	IC 95%	P
<b>Modelo 5</b>	0,781	0,737-0,826	0,000
<b>Modelo 6</b>	0,734	0,684-0,783	0,000
<b>PSA total</b>	0,483	0,425-0,541	0,563
<b>PSA total + TR</b>	0,568	0,508-0,627	0,019



**Figura 22.** Curvas de ROC Modelo 7

Modelo 7 (modelo que calcula la probabilidad de cáncer de próstata significativo). Se comparan con la curva del PSA solo

**Tabla 21.** Área bajo la curva del modelo 7 y del PSA

	AUC	IC 95%	P
<b>Modelo 7</b>	0,808	0,757-0,858	0,000
<b>PSA total</b>	0,483	0,425-0,541	0,563

#### 4.5.2. Calibración

Según la prueba de Hosmer y Lemeshow, el modelo ajusta bien los datos, al no haber discrepancias estadísticamente significativas entre las frecuencias observadas y las esperadas.

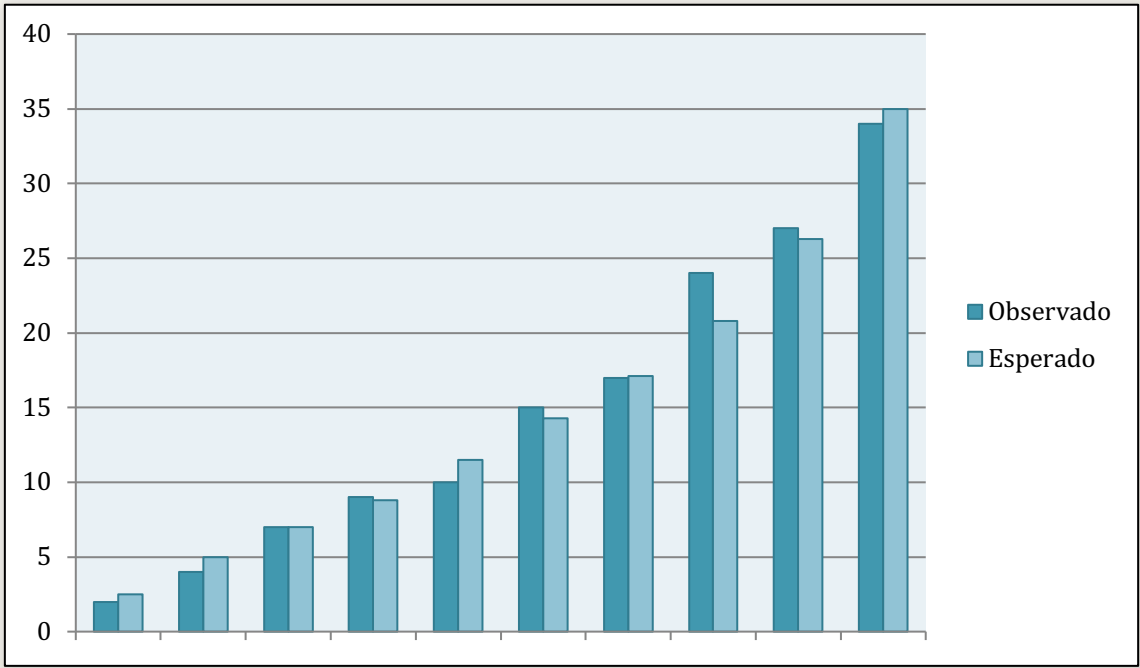
**Tabla 22.** Bondad de ajuste del modelo que predice cualquier cáncer. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi-cuadrado	Grados de libertad	Sig. ( valor de p)
1,869	8	,985

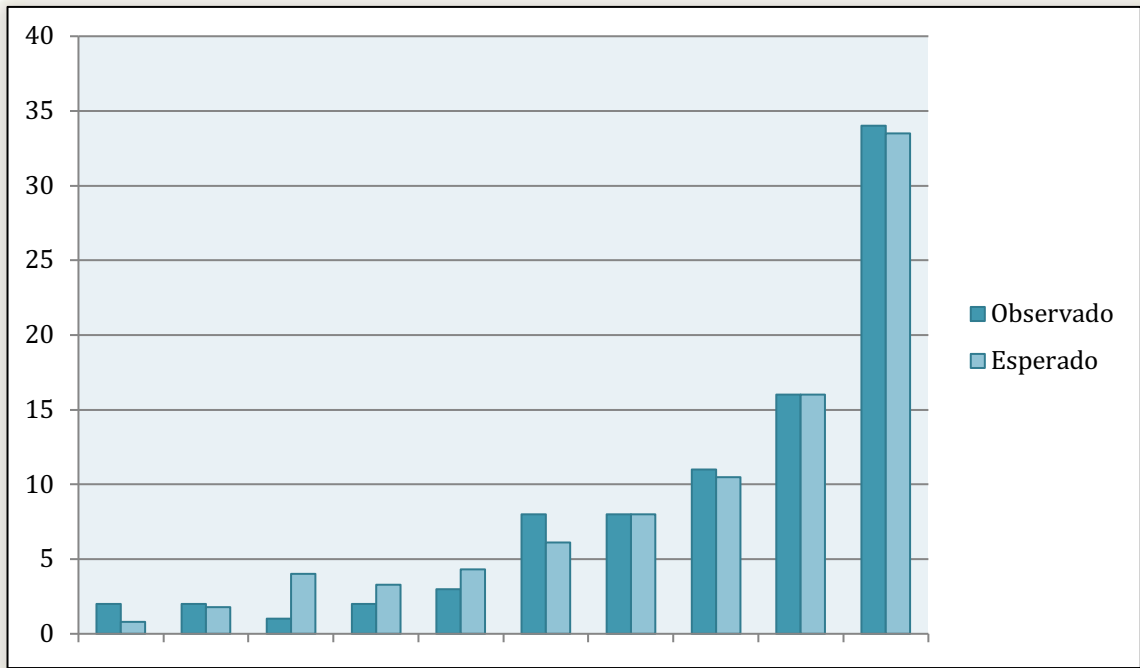
**Tabla 23.** Bondad de ajuste del modelo que predice cáncer significativo. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi-cuadrado	Grados de libertad	Sig. ( valor de p)
4,262	8	,833

RESULTADOS



**Figura 23.** Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow, para el modelo que predice **cualquier cáncer**



**Figura 24.** Histograma de frecuencias esperadas y observadas de la prueba de Hosmer y Lemeshow, para el modelo que predice **cáncer significativo**

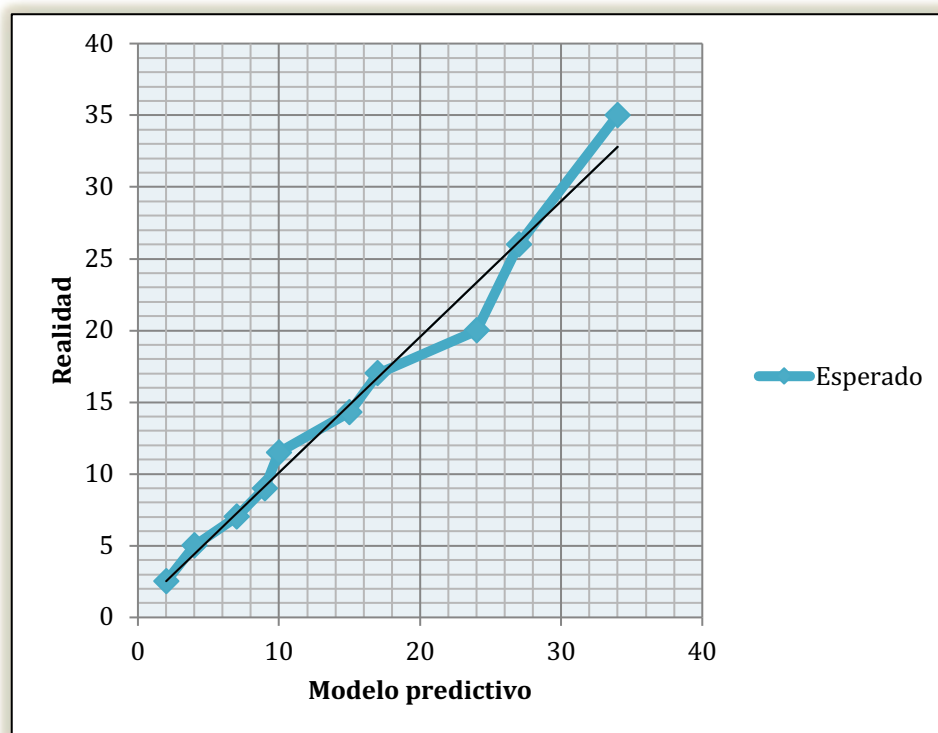


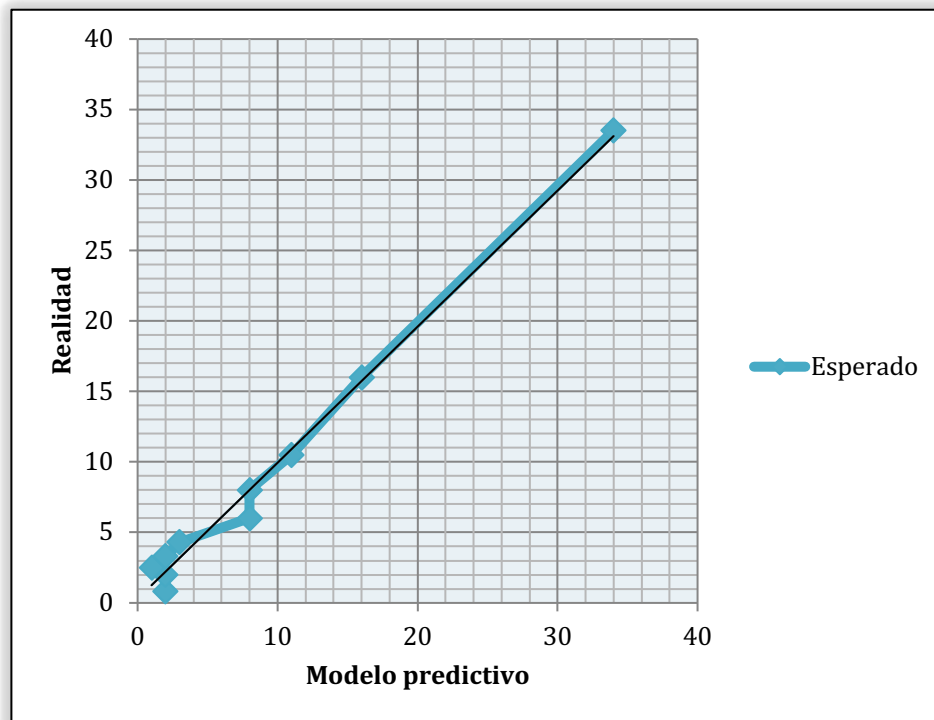
**Tabla 24.** Tabla de clasificación. Modelo de *cualquier cáncer*

<b>Observado</b>	<b>Pronosticado</b>		Porcentaje correcto
	Biopsia negativa	Biopsia positiva	
Biopsia negativa	268	33	89,0
Biopsia positiva	87	62	41,6
Porcentaje global			73,3

**Tabla 25.** Tabla de clasificación. Modelo de *cáncer significativo*

<b>Observado</b>	<b>Pronosticado</b>		Porcentaje correcto
	Biopsia negativa	Biopsia positiva	
Biopsia negativa	550	13	97,7
Biopsia positiva	70	17	19,5
Porcentaje global			87,2

**Figura 25.** Gráfico de calibración del modelo que predice *cualquier cáncer*



**Figura 26.** Gráfico de calibración del modelo que predice **cáncer significativo**

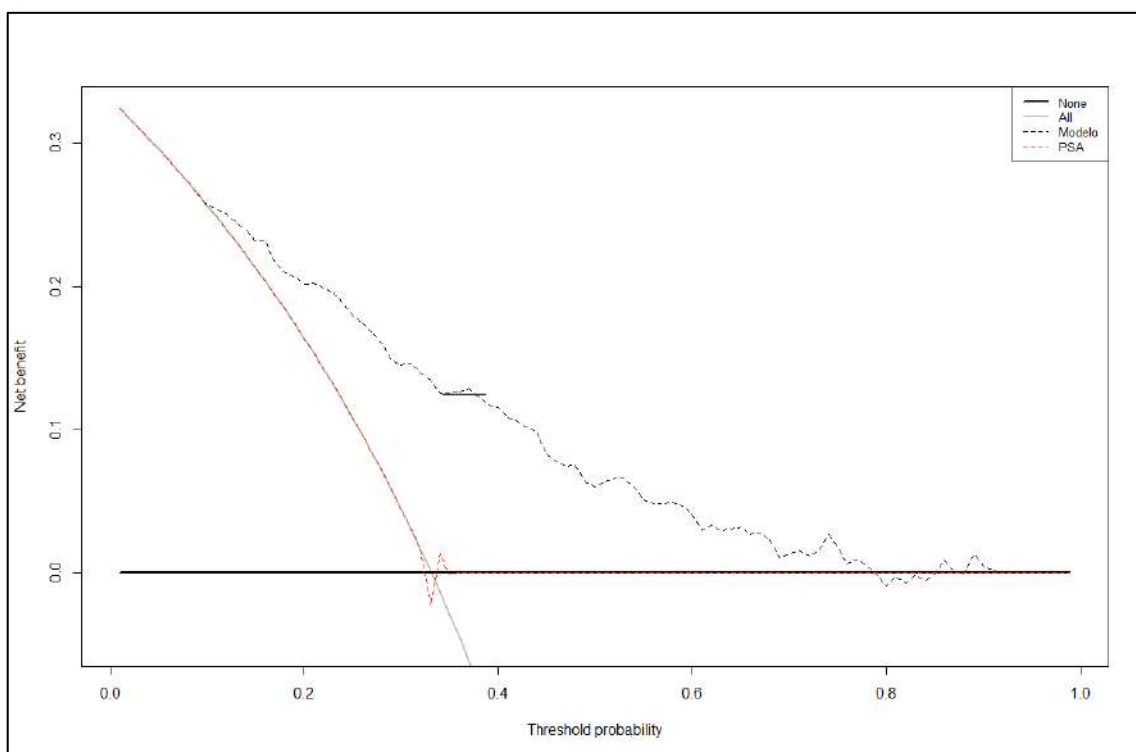
Se muestra la curva de calibración en la cual en el eje x de abscisas representa la probabilidad predecida por el nomograma y en el eje y de ordenadas muestra la probabilidad actual de los datos. La predicción ideal la representa la línea de 45°.

#### 4.5.3. Utilidad clínica

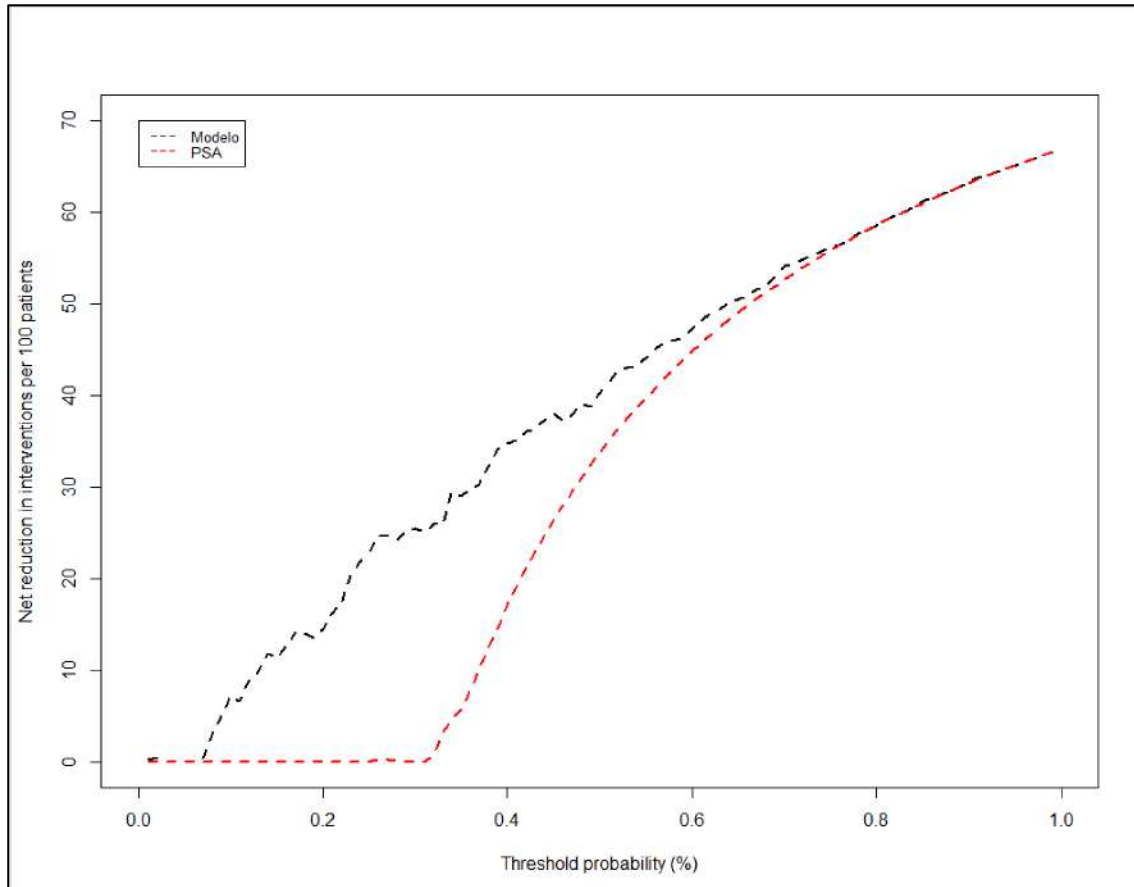
En primer lugar, se establece el punto de corte óptimo mediante el cálculo del **Índice de Youden**. Este punto de corte resulta ser de 26,40%. Para este punto la sensibilidad resulta de un 83,22%, la especificidad del 60,46%, el valor predictivo negativo de 87,92% y el valor predictivo positivo de 51,02%.

Las curvas de decisión del modelo construido y de un modelo que use solamente PSA se muestra en la figura 27. En la gráfica **(a)** se muestra el beneficio neto. La línea horizontal, negra, es la referencia de no biopsiar a ninguno, la línea gris, el beneficio de biopsiar a todos los pacientes, la línea roja representa la estrategia de biopsiar según el PSA y la punteada utilizando el modelo. En la gráfica **(b)** se representa la reducción neta. La reducción neta para cada punto de probabilidad se representa con una línea punteada negra, para el modelo desarrollado y roja para el modelo que utiliza sólo PSA.

**(a)**



(b)



**Figura 27.** Curvas de decisión para el modelo desarrollado y el que utiliza solamente el PSA

En la tabla 26 se muestra el beneficio neto y la reducción neta utilizando los dos modelos. Las curvas de decisión muestran que nuestro modelo es superior a un modelo basado en el PSA sólo. A partir de un límite de probabilidad de 15%, el modelo desarrollado ofrece un beneficio neto superior al modelo que utiliza exclusivamente el PSA, que se asemeja a la estrategia de biopsiar a todos en límites de probabilidad bajos y que a partir de un 40% de probabilidad al beneficio nulo de no biopsiar a ninguno. Comparado con no realizar biopsia, realizar biopsia en base a la aplicación del modelo desarrollado, para un límite

de probabilidad del 25%, es equivalente a una estrategia que encontrara 18 cánceres de cada 100 sin realizar ninguna biopsia innecesaria. Para ese mismo límite de probabilidad, del 25%, el uso del nomograma resulta en una reducción de 22,8 biopsias innecesarias por cada 100 pacientes, sin pérdida de ningún cáncer, comparada con la estrategia de biopsiar a todos los pacientes.

**Tabla 26.** Beneficio neto y reducción neta de aplicar el modelo comparado con el uso aislado del PSA

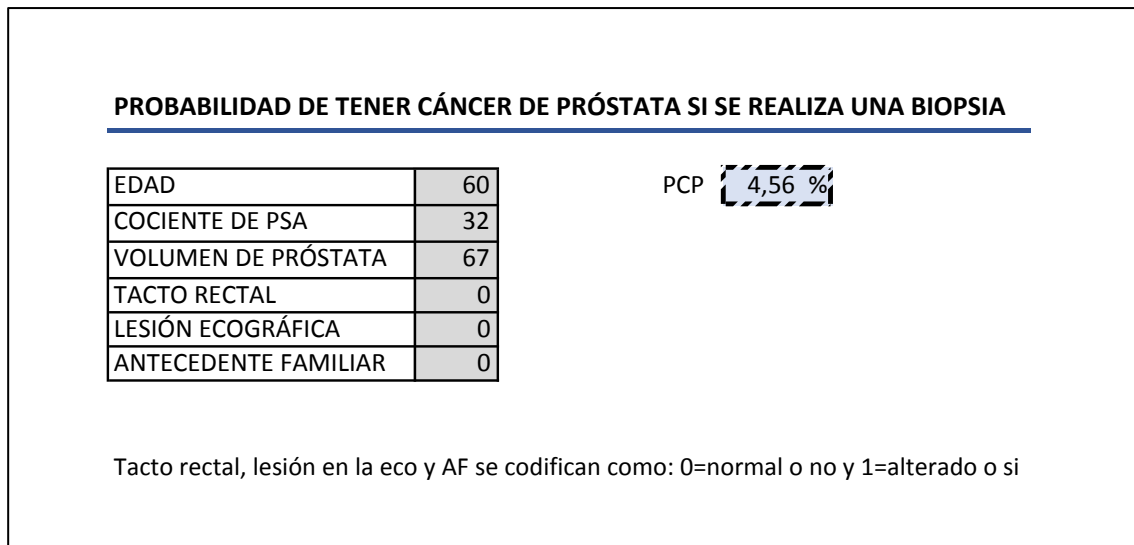
Límite de probabilidad	Modelo desarrollado (*)		Modelo con PSA sólo	
	Beneficio Neto	Reducción neta	Beneficio neto	Reducción neta
10%	25,72%	7,11%	25,67%	0,00%
15%	23,15%	11,25%	21,30%	0,00%
20%	20,16%	14,44%	16,38%	0,00%
25%	18,00%	22,88%	10,08%	0,00%
30%	14,47%	25,48%	4,44%	0,00%
35%	12,52%	28,95%	0,13%	5,68%

(\*)= cociente de PSA, edad, TR, AF, volumen próstata, lesión ecográfica.

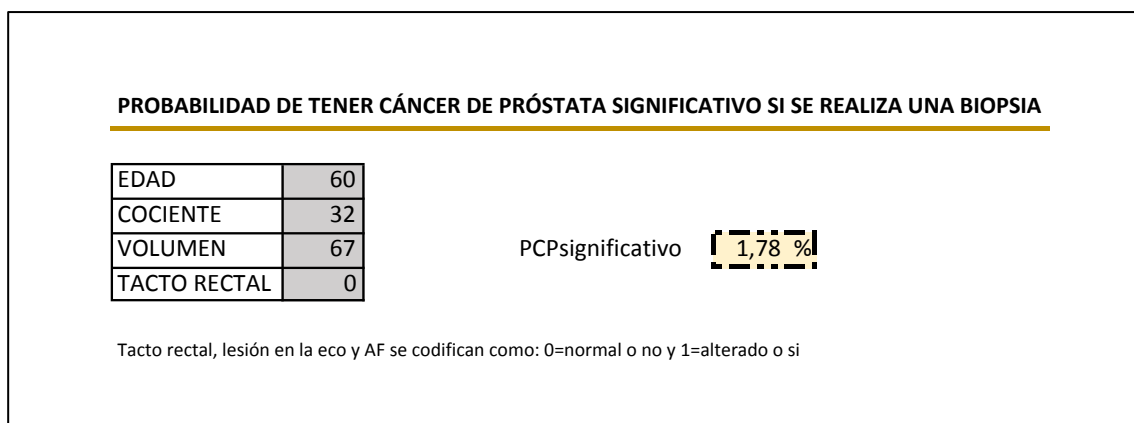
#### 4.6. APLICABILIDAD CLÍNICA DEL MODELO

Para facilitar la aplicación clínica se elabora una plantilla en Excel que permite un cálculo directo de la probabilidad de que al realizar la biopsia a un paciente concreto, ésta salga positiva para cualquier carcinoma de próstata y para un carcinoma significativo.

Se muestra en las figuras 28 y 29 un ejemplo del uso de la “calculadora”.



**Figura 28.** Probabilidad de carcinoma de próstata en el resultado de la biopsia en paciente de 60 años, con cociente de PSA de 32%, un volumen de próstata de 67cc, con tacto rectal no sospecho, sin lesiones en la ecografía y sin antecedentes familiares de cáncer de próstata



**Figura 29.** Probabilidad de carcinoma de próstata **significativo** en el resultado de la biopsia en paciente de 60 años, con cociente de PSA de 32%, volumen de próstata 67cc y con tacto rectal no sospechoso

## 4.7. VALIDACIÓN INTERNA

El error de la estimación en la validación interna por *bootstrap* fue de 0,03. Esto mide la media de errores sobre las muestras tomando 200 muestras de la base de datos.

## **5. DISCUSIÓN**

En la actualidad y, a pesar de los enormes avances experimentados en los últimos años, continuamos sin disponer de un marcador lo suficientemente específico como para indicar la realización de una biopsia de próstata con una fiabilidad y una seguridad aceptables. De esta forma continuamos practicando muchas biopsias de próstata innecesarias. Por otra parte, tampoco es posible asegurar que una biopsia negativa sea realmente un verdadero negativo.

Para combatir estos problemas se han ideado dos estrategias fundamentales:

- Optimizar la prueba diagnóstica, la biopsia: realizándola transperineal, aumentando el número de cilindros, añadiendo resección transuretral (RTU) o guiándola con la imagen de la resonancia magnética.
- Seleccionar mejor los pacientes con más riesgo: utilizando nuevos marcadores, con la resonancia magnética funcional o utilizando modelos de predicción que combinan varias variables predictoras.

En éste último aspecto, el de seleccionar a los pacientes que tienen un mayor riesgo, se han desarrollado diferentes herramientas predictivas para ayudar a identificar a aquellos varones con riesgo de tener un cáncer de próstata en la biopsia. Se ha visto que de todos estos métodos, los nomogramas predictivos son más eficaces en predecir el riesgo individual que otros métodos como los grupos de riesgo, las redes neuronales artificiales, las tablas de probabilidad o los análisis de árboles de regresión y clasificación [82].



Los nomogramas, que integran múltiples factores de riesgo independientes, han demostrado mejorar las tasas de detección del cáncer y evitar biopsias innecesarias. Son superiores a los métodos convencionales basados en PSA y TR. Facilitan que las decisiones sigan un criterio científico y evitan tomarlas de forma aleatoria. Actualmente, la Asociación Europea de Urología, recomienda su uso como modo de mejorar la capacidad diagnóstica del PSA. Comparativamente con otros métodos, las calculadoras de riesgo son herramientas baratas, disponibles y rápidas. Constituyen así una alternativa válida a los test de marcadores séricos y urinarios y a la resonancia magnética con biopsia de fusión [14]. Sin embargo, su uso no está extendido. Una de las limitaciones puede ser el gran número de nomogramas que existen y puede ser difícil para el clínico elegir cuál usar. Por otra parte, la validez de su aplicación va a depender de que haya sido validado en la población a aplicar.

Esta tesis consiste en el desarrollo de un nomograma, basado en la población a aplicar, para predecir la probabilidad de un individuo en particular de tener un resultado positivo si se le realiza una biopsia de próstata. Constituye una ayuda para tomar la decisión de si biopsiar o no a un paciente, teniendo en cuenta su mayor o menor riesgo de tener cáncer de próstata. El modelo demuestra tener mejor capacidad predictiva que el uso aislado de PSA o de PSA y tacto rectal.

Desde que en 1997 Optenberg [96] publica una herramienta para predecir el riesgo de cáncer de próstata, se han publicado una treintena de modelos predictivos diferentes. Difieren en muchos puntos. Se generan de poblaciones muy diferentes, utilizan variables diversas. Unos realizan validaciones y otros no. Muestran distintas capacidades predictivas. Fundamentalmente las diferencias en las poblaciones estudiadas es lo que limita el uso de unos nomogramas en otras poblaciones diferentes. Así mismo es uno de los principales motivos que anima a la realización de un nomograma basado en la población sobre la que se va a aplicar.

La clave del uso de un modelo para predecir el riesgo, es que éste aporte mayor precisión que el uso de una variable sola. En este tema, esto significa que el modelo debe hacerlo mejor que la medición de PSA como marcador de riesgo.

Los niveles de PSA tienen una relación positiva y curvilínea con el riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo el área bajo la curva (AUC) de los valores de PSA solos es menor que las AUC de la mayoría de los test de screening de tumores [98].

En nuestro estudio, el AUC cuando se utiliza únicamente el PSA como dato para predecir el riesgo de cáncer de próstata es de 0,483. Muestra así la menor capacidad preductiva de todos los modelos estudiados, en los que se añaden otras variables.

El uso del PSA junto con los datos aportados por el tacto rectal, que supone la práctica habitual, mejora la predicción hecha sólo por el PSA, con un AUC de

0,568 pero sigue distando bastante de la capacidad predictiva de cualquiera de los modelos propuestos.

Es importante no perder de vista que la forma de disminuir el sobretratamiento pasa por no asumir una unión inequívoca entre diagnóstico y tratamiento activo, mientras se mantiene la posibilidad del beneficio individual de diagnóstico precoz.

Conociendo la escasa letalidad del carcinoma de próstata de bajo riesgo y la importante morbilidad que conlleva su tratamiento, los esfuerzos en determinar el riesgo de un paciente de tener un cáncer de próstata deberían ir encaminados a valorar la posibilidad de un carcinoma de alto riesgo y no de cualquier carcinoma. La mejora debe ir orientada por tanto a seleccionar los varones susceptibles de desarrollar enfermedad que pueda limitar su vida, lo cual sería muy importante para el manejo de esta patología. La clasificación en carcinoma de bajo y alto riesgo se hace en función de parámetros anatomopatológicos. Sin embargo la traducción clínica es más compleja y no es posible distinguir de forma muy certera los carcinomas clínicamente significativos de aquellos que no van a modificar la calidad ni la esperanza de vida del paciente.

Las investigaciones futuras deben ir encaminadas a reducir pruebas innecesarias y sobrediagnóstico mediante mejores marcadores, imagen con resonancia magnética multiparamétrica y modelos predictivos multivariantes que combinen ambos.

## **5.1. PRINCIPALES MODELOS PARA PREDECIR EL RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA PUBLICADOS**

A finales de los años 90 comiezan a publicarse modelos que utilizan la regresión logística multivariable para predecir el riesgo de un individuo de tener un cáncer de próstata. Se genera la necesidad de mejorar la predicción porque tras varias décadas utilizando el PSA como indicador exclusivo de la biopsia de próstata, se pone de manifiesto la baja especificidad del marcador así como la morbilidad de la biopsia de próstata alerta sobre la necesidad de evitar aquellas biopsias innecesarias.

En 1997, Optenberg [96], de la Universidad de Washington, publica el test CAPRI (Cancer of the prostate Risk Index). Utilizando un modelo matemático de regresión logística multivariable genera un test que predice la probabilidad de que una biopsia salga positiva utilizando la edad, la raza, los datos del tacto rectal y el PSA total.

Dos años después, Eastham publica un nomograma que utiliza las variables clínicas: PSA por debajo de 4 , edad, etnia y tacto rectal alterado, por tanto poco aplicable en pacientes con PSA  $>4$  o con TR normal [98].

El primer nomograma realizado en el contexto de un screening poblacional se publica en Finlandia [99]. Estudia 758 pacientes con PSA alterado. Las variables predictoras de forma estadísticamente significativa son PSA, PSAL/T, volumen de próstata y tacto rectal. No incluye antecedente familiar ni etnia. No hay validación del modelo, de su precisión, de la sensibilidad ni especificidad.

Además el modelo no se transforma en una ecuación de riesgo multivariable con un formato gráfico, con lo que se limita mucho su uso clínico.

Garzotto publica un nomograma en 2003 utilizando como variables la edad, la densidad de PSA el tacto rectal y los datos de la ecografía obteniendo un AUC del 0,73 [100].

Karakiewicz [101] desarrolló 2 nomogramas con los datos de 3 cohortes:

Nomograma 1 basado en edad, tacto rectal y PSA, con una AUC de 0,69

Nomograma 2 basado en tacto rectal, PSA y PSAI/t, con AUC de 0,77

Como principales limitaciones destacar que no valora la etnia porque todos son hombres blancos, todas son biopsias sextantes y que no incluye pacientes con PSA normal.

En 2006, Yanke [102] et al. publican un nomograma basado en una de las cohortes más extensas, de casi 9000 biopsias analizadas. En una población con un 60% de Afro-americanos. Se trata de un nomograma complejo con 10 variables, aunque no incluía ni cociente ni volumen. Aporta poca mejora en la capacidad predictiva, y al ser casi un 60% de raza negra la aplicación externa es difícil.

Los más extensos estudios sobre screening de cáncer de próstata, el ERSCP a nivel europeo y el PLCO en medio estadounidense, han utilizado sus cohortes para generar modelos predictivos.

La calculadora de riesgo del estudio ERSCP [103] comprende 6 pasos o modelos:

Modelo 1: estimación del riesgo basándose en el antecedente familiar, la edad y los síntomas miccionales. No incluye PSA.

Modelo 2: riesgo de biopsia positiva unicamente utilizando el valor de PSA.

Modelo 3: se estima la posibilidad de biopsia positiva en persona sin screening previo.

Modelo 4: en varón con screening previo pero sin biopsia.

Modelo 5: cálculo del riesgo de tener un carcinoma indolente en aquellos varones con biopsia positiva para carcinoma.

Modelo 6: calcula el riesgo de carcinoma en los próximos 4 años teniendo en cuenta edad, PSA, tacto rectal, antecedentes familiares, volumen de próstata y biopsias previas.

Realiza una validación externa con AUC de 0,71 a 0,80.

Thompson [104] utiliza los resultados del brazo de control del PCPT (ensayo para la prevención del CaP). En análisis multivariable se vió que las variables edad, PSA, antecedente familiar, biopsia previa y tacto rectal constituían predictores de cáncer de próstata. Obtiene AUC de 0,70. No consideran los síntomas miccionales, el cociente de PSA libre y total, ni el volumen de la próstata. El 89% de los pacientes tenían PSA normal y solo 150 de 5519 (es decir, un 2,7% de la muestra) tenían PSA>6.

Ha sido validada en población externa con precisiones entre 0,57 y 0,74. Debe ser aplicada con precaución dado que no se basa en una población de pacientes referidos por riesgo de cáncer de próstata por lo que puede subestimar el carcinoma de alto riesgo [105].

La existencia de una tasa no desdeñable de falsos negativos en la primera biopsia, así como un 10-30% de pacientes que se diagnostican de cáncer de próstata en la segunda biopsia motiva el desarrollo de nomogramas en pacientes con biopsia previa negativa.

O'Dowd [106] utiliza variables clínicas e histológicas con una precisión del 70%. Sus principales limitaciones son el ser en biopsias sextantes y el no tener validación externa.

López-corona [107], del grupo del Memorial Sloan Kettering realiza un nomograma con 343 pacientes con índice de concordancia de 0,7.

Chun [95] publica un nomograma basado en 1082 pacientes a los que se les hace una biopsia de repetición con 10 o más cilindros. Según la validación interna la precisión es del 76%. Utiliza la densidad de muestreo.

## **5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Al igual que en muchos de los nomogramas predictivos de cáncer de próstata publicados, nuestro nomograma se basa en una población de varones referidos por riesgo de cáncer de próstata. Por su parte Finne [99] et al. Roobol [103] et al. y Nam [108] et al. incluyen varones de estudios de screening. Algunos otros utilizan poblaciones mixtas. La revisión de la literatura nos pone de manifiesto cómo la mayoría de los estudios de valoración del riesgo de cáncer de próstata se realizan en varones con riesgo de cáncer.

Únicamente el modelo de riesgo del PCPT (Prostate Cancer Prevention Study), utiliza población sin riesgo al realizar biopsia a todos los varones del estudio [104].

Por otra parte, hay modelos para calcular el riesgo de que una primera biopsia salga positiva y otros lo calculan en biopsias de repetición. Nuestro modelo incluye primeras y sucesivas biopsias. De esta forma se pretende obtener un modelo predictivo más cercano a la realidad de la población con la que se trabaja, en la que la proporción de siguientes biopsias es del 48%.

### **5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Hay una gran variabilidad en los tamaños muestrales de los nomogramas publicados, con series que van desde 115 hasta 8851. En nuestro estudio la población de 854 biopsias analizadas corresponden a 730 pacientes, todos de raza blanca.

La evidencia actual indica que el riesgo de CaP debe adaptarse a cada raza.

Ese es uno de los motivos que justifican que el desarrollo de un nomograma deba hacerse en base a la población sobre la que se va a utilizar. En los estudios en los que se ha valorado la raza, se ponen de manifiesto las diferencias raciales, como ya hizo Optenberg et al. [96] en 1997. En este estudio, con un 11% de la muestra de raza negra, se muestra una mayor probabilidad de cáncer en la biopsia en los individuos de esta raza.



No es habitual que los estudios utilicen población de diferentes razas para generar su nomograma. Eastham [98], con un 36% de la muestra de raza negra, es el nomograma que más proporción de diferentes razas incluye. Yanke [108] en 2006 publica un nomograma en el que se incluyen Afroamericanos y Caucásicos y concluye que si bien la raza Afroamericana tiene una mayor incidencia de cáncer de próstata que la Caucásica, la influencia de la raza, al menos en su estudio, es menor que en estudios anteriores. Numerosos estudios asiáticos han mostrado una sobrestimación del riesgo de cáncer al utilizar las calculadoras americanas y europeas en su población.

En la tabla 27 vemos las diferencias en cuanto a tipo de estudio y población utilizada en los diferentes nomogramas publicados y en la tabla 28, las características de los estudios realizados sobre biopsias de repetición.

**Tabla 27.** Características de la población de los nomogramas publicados

Estudio, año	N	Población	Raza	Nº de biopsia
Optenberg,1997 [96]	633	Referidos por riesgo	Americanos raza blanca(88,8%) y negra(11,2%)	Primera biopsia
Carlson,1998 [109]	3773	Referidos por riesgo	Americanos.Raza no determinada.	No determinado
Eastham,1999 [98]	700	Referidos por riesgo	Américanos raza blanca(64%) y negra(36%).	Primera biopsia
Finne,2002 [99]	803	Programa de screening.	Finlandeses	Cualquiera
Garzotto,2003 [100]	1239	Referidos por riesgo.	Veteranos de guerra Americanos. Raza blanca (93,5%) y negra(4,2%).	Primera biopsia
Karakiewicz 1,2005 [101]	4193	Referidos por riesgo.	Canadienses	Primera biopsia
Karakiewicz 2,2005 [101]	1762	Referidos por riesgo.	Alemanes	Primera biopsia

## DISCUSIÓN

Suzuki,2006 [110]	834	Referidos por riesgo.	Asiáticos	Primera biopsia.
Nam,2006 [111]	2637	Referidos por riesgo.	Canadienses	Primera biopsia
Yanke,2006 [102]	8851	Referidos por riesgo.	Afro-americanos(60%) Caucásicos(40%)	Primera biopsia
Thomson,2006 [104]	5519	Grupo placebo de estudio de screening	Americanos raza blanca(95,6%), afroamericanos(3,2%)	Cualquiera.
Nam,2007 [108]	3108	Voluntarios sanos sin riesgo(408) y con riesgo(2700).	Canadienses	Cualquiera
Chun,2007 [95]	2900	Referidos por riesgo.	Multicéntrico: Europa y EEUU.	Primera biopsia
Kawakami,2008 [112]	1509	Referidos por riesgo.	Asiáticos	Primera biopsia
Kawamura,2008 [113]	1037	Referidos por riesgo.	Asiáticos	Primera biopsia
Roobol 1,2010 [103]	6288	Seleccionados por riesgo de un programa de screening	Europeos: daneses	Primera biopsia
Roobol 2,2010 [103]	3624	Seleccionados por riesgo de un programa de screening	Europeos: daneses	Primera biopsia
Ohigashi,2010 [114]	674	Referidos por riesgo.	Japoneses	Cualquiera
Ramírez,2010 [93]	410	Referidos por riesgo.	Espanoles	Primera biopsia
Ngo,2011 [105]	636	Referidos por riesgo.	Americanos: raza blanca(71,7%), asiática(10,1%) negra(3,8%), hispana(3,8%)	Primera biopsia.
Sooriakumaran, 2011 [115]	2271	Seleccionados por riesgo de un programa de screening	Raza: tirol	Primera biopsia

Zaytoun,2011 [117]	1551	Referidos por riesgo.		Primera biopsia
Nicolaiew,2013 [118]	1490	Referidos por riesgo.	Francia. No determinada la raza.	Primera biopsia
Tang,2013 [119]	535	Referidos por riesgo.	Asiáticos: chinos	Primera biopsia
Huang,2014 [120]	1104	Referidos por riesgo.	Asiáticos: Chinos	Cualquiera.
Ahn,2014 [121]	1171	Referidos por riesgo.	Asiáticos: coreanos	Primera biopsia
Chen,2016 [122]	1835	Referidos por riesgo.	Asiáticos: chinos	Primera biopsia
<b>Nuestro estudio</b>	<b>854</b>	<b>Referidos por riesgo.</b>	<b>Espanoles</b>	<b>Cualquiera</b>

**Tabla 28.** Características de la población de los nomogramas publicados sobre biopsias de repetición

Estudio, año	N	Población	Raza
O'Dowd,2000 [106]	813	Referidos por riesgo.	Americanos.
López-Corona,2003 [107]	343	Referidos por riesgo.	Americanos.
Yanke,2005 [123]	586	Referidos por riesgo.	Veteranos Americanos
Walz,2006 [124]	115	Referidos por riesgo.	Canadienses
Ramírez,2008 [92]	145	Referidos por riesgo.	Espanoles
Benecchi,2008 [125]	419	Referidos por riesgo.	Italianos
Moussa,2010 [126]	610	Referidos por riesgo.	Caucásicos(86,5%) Afro

## 5.4. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Tanto el número como el tipo de variables incluidas varían de forma importante en los nomogramas publicados. Desde los modelos más simples que

incluyen 3 variables hasta los más complejos que utilizan 10 variables. Analizaremos individualmente las diferentes variables.

#### **5.4.1. Número de cores o cilindros**

Los primeros modelos desarrollados se basan en biopsias sextantes que suponían el estándar hasta finales de los años noventa. A partir de entonces queda establecida la necesidad de realizar las biopsias obteniendo más cilindros.

Así los nomogramas basados en regímenes de biopsia extendida han mostrado mayor precisión predictiva que los modelos previos de 6-10 cores [127].

Algunos estudios muestran cómo la obtención de más de 12 cilindros no aporta más beneficio [128]. El esquema recomendado actualmente incluye 8 cilindros en próstatas pequeñas (<30cc) y entre 10 y 12 cilindros para próstatas mayores [14].

Para el desarrollo de nuestro modelo hemos descartado todas las biopsias en las que se obtuvieron menos de 10 cores. Como se mostró en los resultados, en la mayoría de las biopsias se obtuvieron 12 cilindros.

La tabla 29 muestra el número de cilindros obtenido en las biopsias de los diferentes estudios publicados y en la tabla 30 observamos los de los estudios hechos en biopsias de repetición.

**Tabla 29.** Número de cilindros o cores obtenidos e las biopsias.

Estudio, año	Nº de cores	Estudio, año	Nº de cores
Optenberg,1997 [96]	N/A	Kawamura,2008 [113]	14-26
Carlson,1998 [109]	6	Roobol ,2010 [103]	6-14
Eastham,1999 [98]	6	Ohigashi,2010 [114]	≥12
Finne,2002 [99]	6	Ramirez,2010 [93]	10
Garzotto,2003 [100]	>6	Ngo,2011 [105]	12
Karakiewicz 1,2005 [101]	N/A	Sooriakumaran,2011 [115]	6-12
Suzuki,2006 [110]	N/A	Zaytoun,2011 [116]	10
Nam,2006 [111]	≥6	Nicolaiew,2013 [117]	21
Yanke,2006 [102]	6	Tang,2013 [125]	4-15
Thomson,2006 [104]	N/A	Huang,2014 [119]	13
Nam,2007 [108]	>20	Ahn,2014 [120]	8-12
Kawakami,2008 [112]	14	Chen,2016 [121]	8-14
<b>Nuestro estudio</b>	<b>≥10</b>		

N/A no disponible

**Tabla 30.** Número de cores en los estudios en biopsias de repetición

Estudio, año	Nº de cores
O'Dowd,2000 [106]	N/A
López-Corona,2003 [107]	6-22
Yanke,2005 [123]	6-12
Walz,2006 [124]	≥18
Ramírez,2008 [92]	6-14
Benecchi,2008 [125]	12-24
Moussa,2010 [126]	≥20

N/A no disponible

Se puede observar cómo a partir de 2008 se obtienen más cilindros en las biopsias, incluso en las primeras biopsias. Sorprende que en los estudios sobre biopsias de repetición, se mantengan esquemas de biopsias que incluyen biopsias sextantes.

#### 5.4.2. Variables clínicas

La **edad**, factor de riesgo reconocido para el desarrollo de cáncer de próstata, no muestra a pesar de ello capacidad predictiva en algunos de los modelos publicados. Finne [99], Benechi [125], Oigashi [114], lo sacan incluso del modelo final. En nuestro estudio con una media de edad de los pacientes biopsiados de 67,5 años, sí que aporta capacidad predictiva al modelo. Probablemente la pérdida de predicción de la edad en esos estudios se deba a la mayor tendencia a biopsiar a los pacientes más jóvenes, con PSAs menores y menos riesgo de carcinoma que a pacientes con las mismas características pero de más edad.

Algunos estudios ponen límites a la edad como criterios de inclusión. Carlson<sup>(109)</sup> indica edad mínima de 45 años y Thomson [104] de 55. Finne [99] al utilizar una cohorte de varones incluidos en el brazo de screening de un estudio tiene los límites de edad entre 55 y 67 años. Por su parte Chen [122] limita el estudio a pacientes entre 40 y 90 años. En la mayoría de los estudios sin embargo, la edad no es un criterio de inclusión o de exclusión.

La media de edad de los estudios revisados es de 65,16 años (rango 58,7-72). Se evidencian edades medias mayores en las series asiáticas (tabla 31).

**Tabla 31.** Medias de edad en los estudios publicados

Estudio, año	Media de Edad	Estudio, año	Media Edad
Optenberg,1997 [96]	64,45	Kawamura,2008 [113]	68,86
Carlson,1998 [109]	N/A	Roobol 1,2010 [103]	N/A
Eastham,1999 [98]	62,6	Ohigashi,2010 [114]	N/A
Finne,2002 [99]	62	Ramírez,2010 [93]	64,7
Garzotto,2003 [100]	66	Ngo,2011 [105]	N/A

Karakiewicz1,2005 [101]	64,2	Sooriakumaran,2011 [115]	58,7
Karakiewicz 2,2005 [101]	64,8	Zaytoun,2011 [117]	63,4
Suzuki,2006 [110]	70	Nicolaiew,2013 [118]	64,6
Yanke,2006 [102]	Afroamericanos:64,8 Caucásicos:64,6	Tang,2013 [119]	72
Thomson,2006 [104]	N/A	Huang,2014 [120]	N/A
Nam,2007 [108]	N/A	Ahn,2014 [121]	63,8
Chun,2007 [95]	64,6	Chen,2016 [122]	67
Kawakami,2008 [112]	67		
<b>Nuestro estudio</b>	<b>67,5</b>		

*N/A no disponible*

Se ha sugerido una predisposición genética al observar una mayor incidencia de cáncer de próstata en aquellos varones con familiares afectos [129]. Por este motivo, varios estudios incluyen esta variable en el modelo de predicción de cáncer de próstata. No obstante y aun siendo un factor de riesgo conocido, el tener un **antecedente familiar** de cáncer de próstata no alcanza significación estadística en muchos estudios como el de Finne [99], Garzotto [100], López-Corona [107], entre otros, que lo sacan del modelo predictivo final. En nuestra serie tampoco alcanzó significación estadística en el análisis univariable pero sí se introdujo en los modelos multivariados donde sí aportó capacidad predictiva. El antecedente familiar no es un dato siempre bien recogido en los historiales. Incluso es desconocido por muchos pacientes. Por otra parte, al ser un factor de riesgo descrito, hay una mayor tendencia a biopsiar a los pacientes que presentan algún familiar afecto con cáncer de próstata a edades más tempranas y con valores de PSA menores. En nuestra serie, al revisar historiales médicos hemos comprobado cómo el dato de la existencia o

no de antecedente familiar esta recogido de manera predominante en los pacientes con resultado positivo en la biopsia.

Consideramos que éste hecho, junto con lo antes expuesto puede actuar de sesgo y disminuir la capacidad predictiva del antecedente familiar. De esta forma comprobamos cómo, a pesar de la ausencia de significación estadística en el análisis univariable, al realizar el estudio multivariable e incluirla en el modelo junto con el resto de variables, sí que aportaba capacidad predictiva. Por estos motivos quedó incluida finalmente en el modelo.

Entre las variables clínicas se incluye el **tacto rectal**. Al estar localizado el cáncer de próstata de forma predominante en la zona periférica, mediante el tacto rectal es posible palparlo cuando el volumen del tumor es  $\geq 0,2$  ml. La existencia de un tacto rectal alterado, sospechoso de malignidad, constituye una indicación de biopsia de próstata, independiente de los valores de PSA. Hasta en un 18% de los casos, el cáncer de próstata se detecta por un tacto alterado y no por una elevación del marcador. Según los estudios el valor predictivo positivo (VPP) del tacto rectal, cuando el PSA es menor de 2 está entre el 5-30%. A pesar de estos datos, algunos trabajos no incluyen en sus modelos predictivos esta variable. En las publicaciones de Eastham [98] y Carlson [109], sale del modelo al no obtener capacidad predictiva en el análisis. En los trabajos de Moussa [126] y López-Corona [107], ambos en biopsias de repetición, a pesar de no obtener significación estadística en el análisis univariable, lo incluyen en el modelo al considerarla una variable importante. En nuestra serie, el tacto rectal sospecho sí alcanza significación estadística con una odds ratio de 3,93. Consigue



aumentar además la capacidad predictiva del PSA como ya vimos. De un AUC de 0,483 cuando se utiliza únicamente el PSA a 0,568 utilizando además el tacto rectal.

Un reciente estudio [172], añade las variables clínicas del residuo postmiccional y del flujo máximo para la construcción de su nomograma. Se concluye que el riesgo de cáncer de próstata esta inversamente relacionado con el valor del residuo postmiccional. En este estudio la adicción de estas variables al nomograma mejora su capacidad predictiva.

#### **5.4.3. Variables analíticas**

Todos los modelos utilizan el PSA o el porcentaje de PSA libre. Los límites del PSA son muy variables. En algunos casos se incluyen sólo PSA por debajo de los valores habituales, en otras ocasiones se examinan pacientes con PSA por encima. Nosotros no hemos puesto límite inferior del PSA y sí límite superior en 50 ng/ml con intención de corregir el efecto positivo sobre el resultado que tendría el incluir PSA muy elevados claramente asociados a un resultado positivo en la biopsia.

En la tabla 32 se muestran los rangos de PSA utilizados en los estudios así como la media de PSA. En la tabla 33 se exponen los mismos datos pero de los estudios realizados en la biopsias de repetición.

**Tabla 32.** Rangos de PSA y media de PSA en los estudios publicados

<b>Estudio, año</b>	<b>Rango de PSA</b>	<b>Media de PSA</b>
Optenberg,1997 [96]	Sin límites	7,39
Carlson,1998 [109]	4-20	N/A
Eastham,1999 [98]	<4	N/A
Finne,2002 [99]	4-20	6,8
Garzotto,2003 [100]	<10	5,10
Karakiewicz1,2005 [101]	Sin límites	9,8
Karakiewicz2,2005 [101]	Sin límites	8,9
Suzuki,2006 [110]	Sin límites	13,1
Nam,2006 [111]	Sin límites	N/A
Yanke,2006 [102]	<50	11
Thomson,2006 [104]	Sin límites	1,5
Thomson,2006 [104] (tumor alto grado)	<4 (11%>4)	N/A
Nam,2007 [108]	Sin límites	N/A
Kawakami,2008 [112]	<20	6,4
Kawamura,2008 [113]	<20	5,57
Roobol,2010 [103]	Sin límites	N/A
Ohigashi,2010 [114]	Sin límites	N/A
Ramírez,2010 [93]	4-20	9,17
Ngo,2011 [105]	≥3	N/A
Sooriakumaran,2011 [115]	4-10	3,8
Zaytoun,2011 [117]	4-20	5,1
Nicolaiew,2013 [118]	4-50	8,3
Tang,2013 [119]	Sin límites	17,8
Huang,2014 [120]	Sin límites	N/A
Ahn,2014 [121]	≤10	6,2
Chen,2016 [122]	≤50	10,7
<b>Nuestro estudio</b>	<b>≤50</b>	<b>8,58</b>

N/A no disponible

**Tabla 33.** Rangos de PSA y media de PSA en los estudios publicados en biopsias de repetición

Estudio, año	Rango de	Media de PSA
O'Dowd,2000 [106]	N/A	N/A
López-Corona,2003 [107]	Sin límites	8,4
Yanke,2005 [123]	Sin límites	10,3
Walz,2006 [124]	Sin límites	13,2
Ramírez,2008 [92]	Sin límites	12,5
Benecchi,2008 [125]	Sin límites	8,8
Moussa,2010 [126]	Sin límites	8,6

*N/A no disponible*

En muy pocos estudios el PSA sale del modelo al no alcanzar significación estadística en el análisis univariable, como pasa en nuestro estudio. Garzotto et al [100] lo excluyen del modelo final. Otros lo mantienen a pesar de mostrar cómo en valores de PSA por debajo de 20 ng/ml, este marcador no aporta capacidad predictiva al modelo [96][112]. En nuestro estudio, al desarrollar diferentes modelos que combinan variables clínicas con variables ecográficas y dos tipos de analíticas, el PSA y el porcentaje de PSA libre, hemos podido comprobar cómo el PSA carece de significación estadística en el análisis multivariable, no aportando, por tanto, capacidad predictiva al modelo. Por ello en el modelo que finalmente hemos construido para determinar el riesgo de resultado positivo en la biopsia de próstata, no incluimos el PSA y sí el porcentaje de PSA libre.

Los diferentes estudios sobre el rendimiento de las variables predictivas de cáncer de próstata nos muestran que en las biopsias de repetición el PSA total pierde capacidad predictiva [130]. Según el estudio de Keetch [131] los principales factores son la densidad y la velocidad del PSA. Con densidad de PSA (entendida como el cociente de PSA entre el volumen de la próstata), mayor

de 0,15 y un aumento de los niveles de PSA mayor de 0,75 ng/dl anual, la rentabilidad de la biopsia de saturación es del 46%. Djavan [132] et al, en su estudio publicado en 2000, sobre 1000 pacientes a los que se les repite la biopsia con PSA entre 4 y 10 ng/ml, muestra cómo el porcentaje de PSA libre y la densidad de PSA de la zona transicional, constituyen los marcadores con mayor capacidad para predecir un resultado positivo en una segunda biopsia. Para Fowler [130] el mejor predictor es igualmente el porcentaje de PSA libre.

#### **5.4.4. Variables ecográficas**

Aunque las lesiones hipoecoicas ecográficas tienen el doble de probabilidades de corresponder a un carcinoma de próstata que las zonas isoecoicas, la mayoría de las lesiones hipoecoicas no corresponden a tumores. Por otro lado la mitad de los tumores no palpables menores de un centímetro no son visibles en la ecografía [133].

No son muchos los estudios que incluyen los hallazgos ecográficos y el volumen de próstata estimado por la ecografía. Tanto Nicolaiew [118] como Tang [119] refieren una ausencia de significación estadística. En nuestro caso aparece una lesión sospechosa en la ecografía en un 21% de los casos, resultando desde un punto de vista estadístico significativamente mayor su aparición en los casos de cáncer de próstata. En el análisis univariable tiene una odds ratio de 2,9. Aunque aporta capacidad predictiva al modelo, la diferencia no es muy relevante, por lo que probablemente se pueda obviar el dato

ecográfico, al menos en las primeras biopsias, sin una pérdida de capacidad predictiva.

En el estudio de Oliveira del 2010 [134], en el que compara el nomograma europeo y el americano, se refleja cómo el nomograma europeo SWOP, muestra una precisión predictiva mayor que el americano. Según los resultados de este estudio, el volumen de próstata y la ecografía deben aportar valor a la herramienta predictiva pues no son variables incluidas en el nomograma americano.

Aunque el introducir estos dos parámetros (volumen y datos de la ecografía) en la práctica clínica puede resultar dificultoso, datos recientes sugieren que incluso con una aproximación del volumen mediante el tacto rectal, una adaptación de la calculadora europea es mejor que el uso aislado del PSA o del PSA + TR [135].

## **5.5. PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

La prevalencia de cáncer en nuestro estudio es del 31,4%. Vemos, al comparar el dato con los publicados (Tabla 34), la gran variabilidad de porcentaje de biopsias positivas.

Desde el 9% que publica Eastham [98] hasta el 47% del estudio de Ramírez [93] en población española, se han publicado unas tasas de detección del cáncer muy dispares. Estas diferencias responden en parte al tipo de población utilizada, siendo menores las tasa en las muestras de screening frente a las poblaciones de riesgo. Otro factor determinante es el rango de PSA. En esta

variable se observan también unas diferencias muy llamativas con medias, como ya vimos entre 3,8 ng/ml y 17,8 ng/ml. El esquema de biopsia determinado por el número de cilindros obtenidos va igualmente en relación con la detección del cáncer, así los estudios con biopsias extendidas suelen tener tasas mayores.

**Tabla 34.** Tasa de cáncer de próstata en los estudios publicados

Estudio, año	Población	Tasa de cáncer de próstata
Optenberg,1997 [96]	Americanos	23,4%
Carlson,1998 [109]	Americanos	34%
Eastham,1999 [98]	Americanos	9%
Finne,2002 [99]	Finlandeses	29%
Garzotto,2003 [100]	Americanos	24,3%
Karakiewicz 1,2005 [101]	Canadienses	35,2%
Karakiewicz 2,2005 [101]	Alemanes	41,9%
Suzuki,2006 [110]	Japoneses	28,9%
Nam,2006 [111]	Canadienses	44,2%
Yanke,2006 [102]	Afroamericanos(60%) Caucásicos(40%)	Afroamericanos:33% Caucásicos:26%
Thompson,2006 [104]	Americanos	21,9%
Nam,2007 [108]	Canadienses	42%
Chun,2007 [95]	Multicéntrico: Europa y EEUU.	37,9%-46,2%
Kawakami,2008 [112]	Asiáticos	38,4%
Kawamura,2008 [113]	Asiáticos	22,8%
Roobol 1,2010 [103]	Daneses	18,7%
Ohigashi,2010 [114]	Japoneses	24,4%
Ramírez,2010 [93]	Espanoles	47%
Ngo,2011 [105]	Americanos	46,6%
Sooriakumaran,2011 [115]	Raza: tirol	29%
Zaytoun,2011 [117]	Americanos	39,1%
Nicolaiew,2013 [118]	Franceses	41,3%
Tang,2013 [119]	Asiáticos: chinos	41,7%
Huang,2014 [120]	Asiáticos: Chinos	41,5%
Ahn,2014 [121]	Asiáticos: coreanos	21,8%
Chen,2016 [122]	Asiáticos: Chinos	36,6%
<b>Nuestro estudio</b>	<b>Espanoles</b>	<b>31,4%</b>

Las tasas de detección en biopsias sucesivas, a partir de la tercera, disminuye de forma importante. Según Roehl et al. [136] la detección de cáncer desciende del 30% en la primera biopsia hasta un 7% a partir de la sexta biopsia.

**Tabla 35.** Tasa de cáncer de próstata en los estudios publicados en biopsias de repetición

Estudio, año	Población	Incidencia de cáncer de próstata
O'Dowd,2000 [106]	Americanos	25,7%
López-Corona,2003 [107]	Americanos	29,4%
Yanke,2005 [123]	Americanos	33,9%
Walz,2006 [124]	Canadiense	41 %
Ramírez,2008 [92]	Espanoles	46%
Benecchi,2008 [125]	Italianos	30%
Moussa,2010 [126]	Americanos	31,6%

En nuestro estudio las tasas de detección son elevadas, incluso en biopsias sucesivas. Se objetiva un descenso en el porcentaje de resultados positivos, en las siguientes biopsias, pero con unas tasas entre el 22 y el 27%. El resultado de un 60% de carcinoma en las biopsias repetidas por sexta vez, se considera anecdótico y motivado porque a los pacientes a los que se les realiza una sexta biopsia tienen unos factores de sospecha de cáncer de próstata mucho mayores.

## 5.6. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

La mayoría de los nomogramas tienen un AUC alrededor del 70, con media de 73,1 y rango entre 66,4 y 85,3. El incremento en el AUC al utilizar el modelo frente al uso único del PSA es, de media, de 12,2%(2,4-25,2%). En nuestro estudio el AUC del modelo es de 78,1, por encima de la media de los trabajos

publicados y el incremento de capacidad predictiva de un 29,8%, el más alto de los publicados.

**Tabla 36.** Capacidad predictiva de cáncer de próstata, medida como AUC en los estudios publicados

Estudio, año	AUC modelo	AUC PSA solo	Aumento en el AUC (%)	Validación
Optenberg, 1997 [96]	80,8	78	2,8	76,1 (externa)
Carlson, 1998 [109]	N/A	N/A	N/A	N/A
Eastham, 1999 [98]	75	N/A	N/A	N/A
Finne, 2002 [99]	N/A	N/A	N/A	N/A
Garzotto, 2003 [100]	73	62	11	N/A
Karakiewicz 1, 2005 [101]	70	64	6	69
Karakiewicz 2, 2005 [101]	78	64	14	77
Suzuki, 2006 [110]	82	70	12	N/A
Nam, 2006 [111]	77	N/A	N/A	N/A
Yanke, 2006 [102]	75	N/A	N/A	Interna
Thompson, 2006 [104]	70,2	67,8	2,4	N/A
Thompson(altogrado) [104]	69,8	N/A	N/A	N/A
Nam, 2007 [108]	74	62	12	N/A
Chun, 2007 [95]	77	61	16	75 (externa)
Kawakami, 2008 [112]	80,4	62,2	18,2	71(externa)
Kawamura, 2008 [113]	73	55	18	Interna
Roobol 1, 2010 [103]	71	N/A	N/A	N/A
Ohigashi, 2010 [114]	83,1	57,9	25,2	N/A
Ramírez, 2010 [93]	76,1	54,9	21,2	84 (interna)
Ngo, 2011 [105]	66,4	N/A	N/A	70,2(externa))
Ngo(alto grado) [105]	50,9	N/A	N/A	69,8(externa)
Sooriakumaran1, 2011 [115]	69,1	N/A	N/A	66,3(externa)
Sooriakumaran2, 2011 [115]	71,7	N/A	N/A	71(externa)
Zaytoun, 2011 [117]	73	N/A	N/A	N/A
Zaytoun(alto grado) [117]	71	N/A	N/A	N/A
Nicolaiew, 2013 [118]	70	N/A	N/A	70(interna)
Tang, 2013 [119]	84,8	79,7	5,1	N/A
Huang, 2014 [120]	85,3	76,7	8,6	N/A
Ahn, 2014 [121]	75,9	57,7	18,2	N/A
Chen, 2016 [122]	80,1	70,5	9,6	N/A
<b>Nuestro estudio</b>	<b>78,1</b>	<b>48,3</b>	<b>29,8</b>	
<b>Modelo CaP significativo</b>	<b>80,8</b>	<b>48,3</b>	<b>32,5</b>	



**Tabla 37.** Capacidad predictiva de cáncer de próstata, medida como AUC en los estudios publicados en biopsias de repetición

Estudio, año	AUC	AUC PSA	Validación
O'Dowd,2000 [106]	69,8	N/A	N/A
López-Corona,2003 [107]	70	53	N/A
Yanke,2005 [123]	70,6	63,8	64
Walz,2006 [124]	72	N/A	N/A
Ramírez,2008 [92]	80	N/A	N/A
Benecchi,2008 [125]	N/A	N/A	85,6(externa)
Moussa,2010 [126]	62,6	50,3	57

*N/A no disponible*

La precisión en la predicción varía de forma tan importante de uno a otro nomograma, probablemente por las diferentes variables utilizadas y las diferencias en las características de las poblaciones.

Según algunos autores [137], la calibración del modelo es igual o más importante que la discriminación del mismo, medida ésta última como el área bajo la curva. Prácticamente todos los estudios publicados muestran las AUC de su modelo, siendo pocos los que añaden el dato de la calibración, es decir, si el modelo estima correctamente la probabilidad de enfermedad de un individuo. En nuestro estudio, utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow, mostramos una correcta calibración del modelo. Por tanto el riesgo dado por el modelo a un individuo concreto es cercano a su riesgo real. La gran mayoría de autores que muestran la calibración de su modelo, bien mediante bootstrap o mediante un gráfico de calibración, muestran buenas calibraciones o al menos razonablemente buenas. El modelo de Chen [122] sobreestima el riesgo de carcinoma en un 5-10%.

## 5.7. PREDICCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA SIGNIFICATIVO

Algunos autores han desarrollado modelos predictivos, no solo de aparición de carcinoma, si no de cáncer con Gleason  $\geq 7$ , en un intento de evitar todavía más biopsias, al restringir la indicación de la misma ante la sospecha de cáncer significativo.

En estos trabajos se muestran unas AUC generalmente menores que en los modelos que predicen cualquier cáncer de próstata, a excepción del trabajo de Ohigashi [114] que utiliza como variables predictoras de carcinoma significativo únicamente tres: la densidad de PSA en la zona transicional, el cociente de PSA y los datos del tacto rectal. Obtiene un AUC mayor del 80.

En nuestro estudio, el modelo que predice el cáncer significativo muestra AUC mayor que el modelo predictor de cualquier cáncer y las variables predictoras se reducen a la edad, el tacto rectal, volumen de próstata y cociente de PSA libre entre total.

**Tabla 38.** Capacidad predictiva de cáncer de alto grado, medida como AUC en los estudios publicados

Estudio, año	AUC modelo	AUC PSA solo	Aumento en el AUC (%)	Validación
Thompson,2006 [104]	69,8	N/A	N/A	N/A
Nam,2007 [108]	77	69	8	N/A
Ohigashi,2010 [114]	83,1	57,9	25,2	N/A
Ngo,2011 [105]	50,9	N/A	N/A	69,8(externa)
Zaytoun,2011 [117]	71	N/A	N/A	N/A
<b>Nuestro estudio</b>	<b>80,3</b>	<b>48,3</b>	<b>32,5</b>	

N/A no disponible

## 5.8. APLICACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS

No hay estudios que hayan evaluado cuál sería un rango de umbral de probabilidades aceptable que nos ayudara con la decisión de biopsiar o no a un individuo en concreto.

Se ha sugerido que un umbral de probabilidad de 10-40% podría determinar la necesidad de biopsia. Así con una probabilidad de 10% deberíamos recomendar al paciente la realización de biopsia, y con un riesgo del 40% obligaría a realizarla, sobretodo si fuera significativo [138].

En ausencia de un umbral de riesgo definitivo sería bueno tener un rango de probabilidades.

El método de curvas analíticas de decisión se usa para tratar el problema de los métodos actuales de cómo evaluamos los test diagnósticos.

Una limitación de las curvas de decisión es que el concepto de beneficio neto es difícil de aplicar a la clínica pues es una definición matemática. Otra limitación es que no ayudan a decidir qué umbral de probabilidad se debería considerar aceptable.

Nosotros hemos calculado el punto de corte óptimo, utilizando el cálculo del Índice de Youden. Este punto determina aquel punto de corte en el que se equilibran sensibilidad y especificidad. Nos da un resultado de 26,40%. Para este punto tenemos una muy alta sensibilidad (diagnosticamos a un 83,22%) y una especificidad algo menor.

Lo consideramos un umbral de probabilidad óptimo para no realizar más biopsias de las necesarias, sin perder la capacidad de diagnosticar tumores.

Suzuki [110] en su modelo, considera que debe realizarse biopsia de próstata a aquellos pacientes con probabilidad de cáncer de próstata  $\geq 10\%$  según el modelo. De esta forma el modelo captura al 90% de los pacientes con cáncer (sensibilidad) y realiza biopsia a un 32% de paciente sin cáncer (especificidad). De esta manera, la aplicación del modelo disminuye el número de biopsias un 26%.

Según el estudio de Finne [99] el porcentaje de casos de cáncer perdido aplicando un límite de probabilidad del modelo de más del 18% asciende a un 16% frente a una pérdida del 5% cuando se aplica el límite de 10%.

Garzotto [100] muestra para una probabilidad del 10%, una sensibilidad del 92% y una especificidad del 24% con una reducción de biopsias innecesarias del 20%. En el estudio de Kawamura [113] sin embargo, la reducción de biopsias innecesarias es tan sólo del 7,8%.

En nuestro estudio, para una probabilidad de 26%, que es el punto de corte óptimo calculado como índice de Youden, obtenemos una sensibilidad del 83,22% y una especificidad del 60,46%. Aplicando este punto de corte conseguimos una reducción de 22,8 biopsias innecesarias por cada 100 biopsias realizadas.

Ohigashi [114] muestra en su trabajo que si no se realiza biopsia a los que tienen una probabilidad  $< 10\%$  de tener un carcinoma significativo, no se realiza

biopsia a un 47,1% de los pacientes. De este grupo hay 21 casos de carcinoma siendo 10 de ellos indolentes.

Sooriakumaran [115] muestra que si se hace biopsia cuando el riesgo está por encima del 10%, se evitarían un 4,2% de biopsias perdiendo únicamente un 0,9% de casos de cáncer. Si el límite se pone en  $\geq 20$ , se evita un 34,7% de biopsias perdiéndose un 19,4% de tumores.

Todas las calculadoras desarrolladas y disponibles aportan la probabilidad de tener cáncer, quedando en manos del clínico y del paciente la decisión de si hacer o no la biopsia. Nam [116] et al. Para subsanar esta situación, desarrollan una calculadora que incorpora el concepto de esperanza de vida al incluir además de la edad la comorbilidad del paciente.

## **5.9. UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA**

El uso de herramientas predictivas esta muy extendido en el manejo del cáncer del próstata. Se utilizan fundamentalmente como herramienta pronóstica. De este modo facilitan las decisiones terapéuticas al determinar el riesgo de que un tumor esté órganoconfinado.

Sin embargo, el uso de nomogramas para decidir si biopsiar o no a un paciente, no es tan habitual.

Están disponibles on-line varias calculadoras de riesgo para ayudar en la toma de decisión individual de realizar o no una biopsia de próstata, al determinar

el potencial riesgo de cáncer de próstata. Las más conocidas y utilizadas proceden de las cohortes de los estudios:

Americano, el PCPT (prostate cancer prevention trial):  
<http://www.riskcalc.org/PCPTRC/>

Europeo, el ERSPC (european randomised study for screening prostate cancer): <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

Es muy importante resaltar la infrautilización de estas herramientas que existen para la predicción de CaP y de CaP significativo online. A pesar de haber mostrado una mejor precisión que el uso único del PSA, y de los numerosos estudios que muestran cómo la aplicación de estos nomogramas disminuye la realización de biopsias innecesarias, los nomogramas predictivos de CaP, utilizados para tomar la decisión de si biopsiar o no a un paciente individual, no constituyen en la actualidad una práctica clínica estándar [139].

La falta de accesibilidad es uno de los principales motivos que limitan el uso de estas herramientas. La necesidad de aplicar complejas fórmulas matemáticas en algunos casos o nomogramas que requieren cierto tiempo para su aplicación, dificulta mucho su utilización rutinaria. El uso mucho más extendido de las calculadoras de enfermedad órganoconfinada, responde en nuestra opinión a varios motivos. Un primer motivo podría ser que el manejo del paciente ya diagnosticado de cáncer de próstata se realiza por profesionales especializados en uro-oncología, más habituados al uso de estas herramientas.

Por otro lado existe más evidencia que avala su uso y mayores recomendaciones en las guías de práctica clínica. Por último existe un mejor acceso a estas herramientas, existiendo acceso on-line.

Las dos calculadoras on-line para calcular el riesgo de que una biopsia sea positiva tienen en la actualidad muchos inconvenientes que limitan su uso.

Los ensayos a partir de los cuales se construyeron ambas calculadoras, se realizaron durante la década de 1990. Se basan así en la práctica clínica del momento y en las poblaciones de entonces. Se basan en biopsias sextantes, utilizándose en la actualidad 10-12 cilindros. Por otra parte los sistemas de clasificación anatomopatológica también se han modificado, resultando en la actualidad una reclasificación de los tumores hacia puntuaciones mayores.

Con intención de subsanar estos inconvenientes, el PBCG (Prostate Biopsy Collaborative Group) desarrolla una calculadora de riesgo recopilando datos actuales, con mejores características de rendimiento que las disponibles y objetivando una subestimación del riesgo por parte de la calculadora americana de hasta casi un 20% [171].

## **5.10. COMPARACIÓN CON MODELOS DISPONIBLES**

Utilizando dos casos a modo de ejemplo, hemos comparado los resultados dados por las dos calculadoras disponibles con los resultados obtenidos tras aplicar nuestra calculadora.

Caso 1: Paciente de 72 años, con PSA de 8 ng/ml, cociente de PSAI/t de 12%, volumen de próstata de 30cc, con TR negativo, sin lesiones sospechosas en la ecografía, sin AF de cancer de próstata y de raza caucásica.

Caso 2: Paciente de 57 años, con PSA de 3 ng/ml, cociente de PSAT/L 25%, volumen de próstata 20cc, con tacto rectal no sospechoso, sin lesiones ecográficas sospechosas, sin antecedentes familiares de cáncer de próstata y de raza caucásica.

Se comparan los modelos generados en el estudio para calcular la probabilidad de cáncer de próstata y de cáncer significativo con las dos calculadoras disponibles on-line: la del estudio Americano y la Europea, disponibles en los enlaces:

-Americana: <http://www.riskcalc.org/PCPTRC/>

-Europea: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

Se muestra en la figura 30 el resultado de aplicar nuestra calculadora al caso 1, en la figura 31 la aplicación en el mismo caso de la calculadora americana y en la figura 32 el resultado de usar la calculadora europea.

Las figuras 33 a 35 muestran la aplicación de las tres mismas calculadoras pero en el caso ejemplo 2.



## CASO DE EJEMPLO 1

**PROBABILIDAD DE TENER CÁNCER DE PRÓSTATA SI SE REALIZA UNA BIOPSIA**

EDAD	72
COCIENTE DE PSA	12
VOLUMEN DE PRÓSTATA	30
TACTO RECTAL	0
LESIÓN ECOGRÁFICA	0
ANTECEDENTE FAMILIAR	0

PCP **53,15 %**

Tacto rectal, lesión en la eco y AF se codifican como: 0=normal o no y 1=alterado o si

**PROBABILIDAD DE TENER CÁNCER DE PRÓSTATA SIGNIFICATIVO SI SE REALIZA UNA BIOPSIA**

EDAD	72
COCIENTE	12
VOLUMEN	30
TACTO RECTAL	0

PCPsignificativo **24,38 %**

Tacto rectal, lesión en la eco y AF se codifican como: 0=normal o no y 1=alterado o si

**Figura 30.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar nuestra calculadora al caso ejemplo 1

PCPT Risk Calculator
Home
Help

**Characteristics**

Race  
Caucasian

Age  
72

PSA [ng/ml]  
8

Family History of Prostate Cancer  
No

Digital rectal examination  
Normal

Prior biopsy  
Not sure

☒ Percent free PSA available?  
Percent free PSA  
12

☐ PCAS available?  
☐ T2-BSG available?

Calculate Risk

Result
More Information

**Risk of prostate cancer if biopsy were to be performed**

Based on the provided risk factors a prostate biopsy performed would have a:

20% chance of high-grade prostate cancer.

32% chance of low-grade cancer.

48% chance that the biopsy is negative for cancer.

About 2 to 4% of men undergoing biopsy will have an infection that may require hospitalization.

Please consult your physician concerning these results.

If you are Caucasian, click [here](#) for a new update to the PCPTRC that incorporates detailed family history into a risk of prostate cancer calculation.  
If you are Caucasian, click [here](#) for a research calculator that allows the incorporation of up to five single-nucleotide polymorphisms (SNP).

[Make a Gift to Support Prostate Cancer Research](#)

**Figura 31.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar la calculadora Americana al caso ejemplo 1

### Future Risk Calculator\*

**Time = 0 (Now)**

Age (years)

PSA (ng/ml)

DRE ☐ Abnormal ☒ Normal

Family history \* ☐ Yes ☒ No

DRE volume class (cc)

Previous neg. biopsy ☐ Yes ☒ No

Calculate

**Time = 4 (4 years later)**

Probability of NO Prostate Cancer:  
**59.1%**

Probability of potential LOW RISK  
Prostate Cancer: **25.5%**

Probability of potential AGGRESSIVE  
Prostate Cancer<sup>2</sup>: **15.4%**

**Figura 32.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar la calculadora europea al caso ejemplo 1

## CASO DE EJEMPLO 2

**PROBABILIDAD DE TENER CÁNCER DE PRÓSTATA SI SE REALIZA UNA BIOPSIA**

EDAD	57
COCIENTE DE PSA	25
VOLUMEN DE PRÓSTATA	20
TACTO RECTAL	0
LESIÓN ECOGRÁFICA	0
ANTECEDENTE FAMILIAR	0

PCP 16,81 %

Tacto rectal, lesión en la eco y AF se codifican como: 0=normal o no y 1=alterado o si

**PROBABILIDAD DE TENER CÁNCER DE PRÓSTATA SIGNIFICATIVO SI SE REALIZA UNA BIOPSIA**

EDAD	57
COCIENTE	25
VOLUMEN	20
TACTO RECTAL	0

PCPsignificativo 6,55 %

Tacto rectal, lesión en la eco y AF se codifican como: 0=normal o no y 1=alterado o si

**Figura 33.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar nuestra calculadora al caso ejemplo 2

PCPT Risk Calculator Home Map

### Characteristics

Race: Caucasian

Age: 57

PSA [ng/ml]: 3

Family History of Prostate Cancer: No

Digital rectal examination: Normal

Prior biopsy: Not sure

☒ Percent free PSA available?

Percent free PSA: 25

☐ PCA3 available?

☐ T2-ERG available?

Calculate Risk

### Risk of prostate cancer if biopsy were to be performed

Based on the provided risk factors a prostate biopsy performed would have a:

- 2% chance of high-grade prostate cancer,
- 12% chance of low-grade cancer,
- 85% chance that the biopsy is negative for cancer.

About 2 to 4% of men undergoing biopsy will have an infection that may require hospitalization.

Please consult your physician concerning these results.

If you are Caucasian, click [here](#) for a new update to the PCPTRC that incorporates detailed family history into a risk of prostate cancer calculation.

If you are Caucasian, click [here](#) for a research calculator that allows the incorporation of up to five single-nucleotide polymorphisms (SNP).

Make a Gift to Support Prostate Cancer Research

**Figura 34.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar la calculadora americana al caso ejemplo 2

### Future Risk Calculator\*

**Time = 0 (Now)**

Age (years): 57

PSA (ng/ml): 3

DRE: ☐ Abnormal ☒ Normal

Family history\*: ☐ Yes ☒ No

DRE volume class (cc): 25

Previous neg. biopsy: ☐ Yes ☒ No

Calculate

**Time = 4 (4 years later)**

Probability of NO Prostate Cancer: **89.2%**

Probability of potential LOW RISK Prostate Cancer: **7.8%**

Probability of potential AGGRESSIVE Prostate Cancer<sup>2</sup>: **3.0%**

**Figura 35.** Probabilidad de carcinoma de próstata, cualquiera y uno significativo al aplicar la calculadora europea al caso ejemplo 2

**Tabla 39.** Tabla comparativa de las probabilidades de cáncer dadas por la calculadora desarrollada en el estudio y las disponibles on-line mediante la aplicación de dos casos ejemplo

		Calculadora del estudio	Calculadora Americana	Calculadora Europea
Caso 1	PCP	53,15%	52%	40,9%
	PCP significativo	24,38%	20%	15,4%
Caso 2	PCP	16,81%	14%	10,8%
	PCP significativo	6,55%	2%	3%

PCP: probabilidad de cáncer de próstata

## 5.11. CONSIDERACIONES FINALES

Las diferencias encontradas entre nuestros resultados y los descritos en otros estudios se pueden explicar por varios motivos. En primer lugar la diferente población utilizada para desarrollar el modelo condiciona diferentes resultados, dado que las características de los pacientes con cáncer de próstata difieren de forma importante en las diferentes áreas geográficas.

Por otra parte, los esquemas de biopsias también son muy variables y provocan diferentes tasas de detección del cáncer que puede impactar en los resultados.

Por último, las variables utilizadas son tremendamente dispares. Incluso utilizando las mismas, los rangos de PSA por ejemplo, son así mismo muy diferentes.

Nuevamente, esta variabilidad tan importante en población de estudio, variables analizadas y esquemas de biopsias, impide la utilización de un

nomograma ya publicado y condiciona la necesidad de generar calculadoras propias.

## 5.12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La pérdida de datos en la variable antecedentes familiares, puede suponer un sesgo que altere los resultados de este estudio respecto a esa variable. Este dato está recogido en el 67,6% de los casos. Consideramos que esta puede ser una de las razones que justifique el que esta variable no alcance significación estadística en el análisis univariable.
- La población de estudio es una población de varones referidos, lo que conlleva un mayor riesgo de cáncer de próstata que si fuesen varones de una población de screening. Fuera de un estudio poblacional de cribado de cáncer de próstata, la realización de una biopsia de próstata a varones sin factores de riesgo, constituye una maniobra impensable por los riesgos que conlleva. De ahí que todos los estudios sean retrospectivos y en poblaciones referidas por riesgo, salvo aquellos subestudios de programas de screening.
- No se ha tenido en cuenta la etnia de los pacientes incluidos, lo cual podría limitar su aplicación en otras poblaciones. No obstante es una variable que pocos estudios han utilizado. Nuestra población resultó ser muy homogénea en cuanto a raza, siendo todos los sujetos de raza blanca

caucásica salvo uno de raza negra y otro de raza asiática. El no considerar la raza no limita por tanto el uso de la calculadora en nuestra población.

- Se ha realizado exclusivamente una validación interna, quedando pendiente la validación externa para un análisis posterior. De esta forma, no podemos ofrecer el modelo para su aplicación en otras poblaciones.
- Una limitación importante en la aplicación del modelo propuesto es la utilización del cociente de PSA libre frente al total como valor analítico.

Esta fracción del PSA sólo la determinan algunos laboratorios bajo petición o en rango de PSA total entre 3,1 y 10 ng/ml. Esto supone que en algunos casos no es un parámetro disponible y exigiría una nueva petición analítica para el paciente.

### **5.13. ALTERNATIVAS Y LÍNEAS FUTURAS**

En un intento de reducir el sobrediagnóstico y el sobretratamiento así como la falta de detección de tumores clínicamente significativos que conlleva el uso de la biopsia basada en los valores de PSA y el TR, las investigaciones más recientemente van encaminadas al estudio de nuevos biomarcadores y de la RMN multiparamétrica.

### 5.13.1. Nuevos biomarcadores

Para abordar la situación menos que óptima del test del PSA, se han propuesto nuevos marcadores biológicos. Pretenden identificar a los varones con riesgo de cáncer clínicamente significativo y al que debe recomendarse una biopsia de próstata. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos en identificar biomarcadores con mejor sensibilidad y especificidad, que sean capaces de distinguir la enfermedad agresiva de la indolente, a día de hoy, el PSA continua siendo la herramienta de elección y los nuevos biomarcadores están todavía en fase de investigación o de validación [140].

Las investigaciones recientes se han centrado en:

#### A- Pruebas con las Isoformas del PSA:

##### A.1 Índice de salud prostática o Prostate health index (PHI):

Test que evalúa las tres isoformas del PSA: PSA total, PSA libre y (-2)proPSA. Desarrollado por Beckman Coulter y aprobado por la FDA en 2012.

Se calcula mediante la fórmula:  $((-2)\text{proPSA} / \text{fPSA}) \times \text{PSA}^{1/2}$ . El objetivo que persigue es diferenciar entre hiperplasia benigna de próstata y cáncer en los varones de 50 años o más con tacto rectal normal y PSA entre 2 y 10 ng/ml. De esta forma pretende disminuir el número de biopsias innecesarias.

Existen muchos estudios que muestran cómo el PHI consigue mejorar la detección de cáncer de próstata en los casos de alto riesgo [141] y cómo se asocia a cáncer de alto riesgo [142].

Todavía no está recomendado como método de screening de primera línea dado que no hay suficiente evidencia [143]. Aún así, ha demostrado en varios estudios aumentar la capacidad predictiva de un 72 a un 84% [144].

Se ha evaluado la incorporación del índice PHI a los programas de cribado habituales basados en el empleo del PSA total y el porcentaje de PSA libre, sugiriéndose que su utilización podía disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias y sería coste-efectiva.

### A.2 4-kallikrein (4K) score.

Evalúa las tres isoformas del PSA del PHI junto con una kaliceína relacionada con el péptido 2, (hK2). Incluye además información clínica: edad e historia de biopsia previa negativa.

No aprobado todavía por la FDA pero sí recomendado por las guías clínicas. Ha demostrado en estudios retrospectivos mayor precisión a la hora de predecir cáncer de próstata y enfermedad agresiva que el PSA y la edad [145].

En el metaanálisis de Voigt, se observa una mejoría por parte del 4K del 8 al 10% en la predicción de cáncer de próstata, con lo que se reducirían las biopsias innecesarias entre un 48-56% [146].



Ambos test, PHI y 4K han demostrado en estudios comparativos tener eficacia similar [147].

### A.3 Índice iXip:

Recientemente publicado un estudio de validación clínica de este test diagnóstico que utiliza la edad del paciente, volume prostático, PSA y los niveles de PSA-IgM. Con un punto de corte del test del 20% se consigue una reducción del 5,6% de biopsias innecesarias [148].

## **B- Genes asociados al Cáncer de próstata:**

En orina:

### B.a.1-PCA3: gen 3 de cáncer de próstata:

Es un RNAm no codificado específico prostático que se expresa más en pacientes con cáncer de próstata. La puntuación de PCA3 se calcula como el ratio entre moléculas de RNA-PCA3 y moléculas RNA-PSA, en orina tras realizar un tacto rectal. Un valor menor de 25 indica poca probabilidad de cáncer de próstata [149].

En el metaanálisis de Lou et al. del 2014, se determina que es mejor el valor de corte de 20, con una sensibilidad del 72% y una especificidad de 53% [150].

El estudio publicado en 2016 por Cui et al [151], sin embargo, a raíz del metaanálisis realizado, concluyen que el valor de corte de 35 es el más utilizado por los diferentes trabajos. Muestra una sensibilidad de la prueba del 66% y una

especificidad del 68% con AUC 0,75. Según los resultados el PCA3 sería mayor marcador en las biopsias iniciales que en las de repetición.

Fue aprobado por la FDA en 2012 y comercializado como test ProgenSA® [152]. Está recomendado en las guías de práctica clínica europeas y americanas tanto para ayudar en la decisión de realizar o no una primera biopsia como una de repetición.

#### B.a.2- TMPRSS2-ERG:

La fusión del gen de la proteasa transmembrana del receptor androgénico y el gen regulador de andrógenos, ambos localizados en el cromosoma 21, se encuentra en el 40-80% de los pacientes con cáncer de próstata. Sus niveles en orina podrían estar en relación con la agresividad tumoral [153].

Su expresión en orina junto con la expresión de PCA3 y la determinación sérica de PSA, el llamado MiPS (Michigan PSA score), podría mejorar la predicción del cáncer. Sin embargo, en la actualidad continúa en investigación [154].

#### B.a.3- DLX1 y HOXC6:

Un test en orina comercializado como SelectMDx®, determina los niveles de RNA de DLX1 y HOXC6 que se ha comprobado que están aumentados en los cánceres de próstata de alto riesgo [155]. Tiene todavía poca evidencia científica.

En tejidos:

Están aprobados varios test genómicos que analizan tejido prostático procedente de la biopsia o de la pieza de prostatectomía. Miden la expresión de genes relacionados con el cáncer y son predictores de la agresividad del mismo. Están recomendados en las guías clínicas el Oncotype® [156], Polaris® [157] y el DecipherGC® [158].

### **C- Biomarcadores glicanos.**

La mayoría de los marcadores tumorales son glicoproteínas que tienen sitios de glicosilación en sus secuencias de aminoácidos. Cada glicoproteína tiene sus aberraciones cáncer específicas, que pueden ser detectadas usando anticuerpos monoclonales o lectina.

#### **C.a-S2,3PSA:**

Se ha visto que pacientes con cáncer de próstata, el PSA en su extremo N-glicano terminal, es rico en alfa-2,3 ácido siálico unido a galactosa. Así, la detección de alfa-2,3 sialidación en el PSA libre se ha asociado con una precisión diagnóstica del 0,84 y una sensibilidad del 95% y especificidad del 72%. Aunque el estudio es muy preliminar, defiende una mejor detección del cáncer y una disminución de biopsias innecesarias [159].

Todavía no se encuentra disponible para la práctica clínica un test que analice en muestra biológica los glicanos.

#### **C.b-GCNT1:**

Es una enzima cuya expresión se asocia a diferentes tipos de cáncer. Se ha visto relacionada de forma estrecha con enfermedad agresiva en pacientes con cáncer de próstata. Se puede determinar en orina tras la realización de un tacto rectal utilizando test de inmunohistoquímica e inmunoblotting o en tejido prostático. Precisa todavía de mayores estudios [160].

#### D- Células tumorales circulantes.

Son células de tumor sólido que se han vertido a la circulación periférica. Han sido consideradas sustitutas de metástasis y sus niveles en un paciente que está recibiendo un tratamiento son un marcador de respuesta al mismo. Se han llegado a considerar como una biopsia líquida [161].

Aunque parecen ser un prometedor factor pronóstico, en la actualidad se precisan más estudios y desarrollos tecnológicos para generalizar su uso.

**Tabla 40.** Nuevos biomarcadores utilizados en el diagnóstico de cáncer de próstata comparados con el PSA

	PSA total [103]	PCA3 [151]	PHI [162]	4k [163]
<b>Determinación</b>	Sangre	Orina	Suero	Plasma
<b>Parámetro medido</b>	Antígeno producido solo por las células prostáticas.	Sobreexpresión del gen DD3 (visto en el 95% del CaP)	Combinación de 3 formas de PSA: -PSA total -PSA libre -pro-PSA	Combinación de 4 enzimas: -PSA total -PSA libre -PSA intacto -KLK2 humano
<b>Sensibilidad</b>	57,4%	65%	85%	74%
<b>Especificidad</b>	53,8%	73%	45%	60%
<b>AUC para predicción de CaP</b>	0,678	0,75	0,70	0,72
<b>Aplicación</b>	Diagnóstico	Diagnóstico	Diagnóstico	Diagnóstico
<b>Aprobada por FDA</b>	Si	Si	Si	No

Es probable que con el desarrollo de los nuevos marcadores para el CaP, en pocos años se modifique el papel que el PSA tiene en el diagnóstico y en la estadificación del CaP.

### **5.13.2. RMN MULTIPARAMÉTRICA**

En 2012 un grupo de expertos en resonancia magnética nuclear (RMN) de la Sociedad europea de radiología urogenital, desarrolló unas guías clínicas de RMN multiparamétrica, basadas en evidencia científica y opiniones de expertos.

Se mostró cómo el PI-RADS (sistema de datos de imagen de la próstata) tiene muy buena precisión diagnóstica en la detección de cáncer de próstata de pacientes bajo sospecha.

Este score traduce la posibilidad de cáncer, agresividad, localización y posibilidad de enfermedad extrapróstata [164].

En el estudio PROMIS [165], se muestra una sensibilidad y una especificidad para diagnosticar tumor de próstata de Gleason 4+3 o mayor o una longitud de tumor en cualquier cilindro mayor o igual a 6mm. del 93% y del 41%; comparada con una sensibilidad del 48% y una especificidad del 96% de la biopsia trasnrectal ecodirigida. Así, un 27% de pacientes con RMN negativa se podrían haber evitado la biopsia.

Una de las barreras para su uso es que precisa de entrenamiento adicional para interpretar la RMN.

No hay muchos estudios que comparen directamente la RMN y los marcadores biológicos. En el de Porpiglia et al [166] se pretende caracterizar la exactitud en el diagnóstico del PSA total, PCA3, PHI y RMNmp en varones con una biopsia previa negativa. Se analizan 170 varones y los resultados muestran que es la RMNmp la que más contribuye a identificar cáncer de próstata en la biopsia de repetición, mostrando un AUC de 0,936.

### **5.13.3. COMBINACIÓN DE HERRAMIENTAS**

Uno de los campos de investigación más reciente consiste en combinar la RMN con los nuevos biomarcadores.

Se ha evaluado el PCA3 y la RMN en pacientes con biopsia previa negativa. Se ha visto que los varones con PI-RADS 3 (sospecha moderada) con cáncer de próstata demostrado en la biopsia, tenían un PCA3 mayor de 35. De esta forma concluyen que el PCA3 podría ser un marcador en los casos de PI-RADS 3 para decidirse a hacer la biopsia [167].

En otro estudio similar se muestra que hombres con lesiones sospechosas en la RMN tenían PCA3 mayores. De esta forma concluyen que el PCA3 podría usarse para decidir qué varones se beneficiarían de una RMN [168].

Un estudio compara la RMNmp (resonancia nuclear magnética multiparamétrica) con la calculadora de riesgo americana del PCPTRC [169]. De los 175 pacientes remitidos para biopsia por elevación de PSA, TR alterado o lesión sospechosa en la RMN, un 47,4% de los que se les hace biopsia tienen

un alto grado. La calculadora subestima el riesgo de cáncer de alto riesgo. Se mostró un AUC del 0,676 con la calculadora y de 0,769 con la RMN.

Así el añadir la RMN como una variable de la calculadora de riesgo puede mejorar la detección de carcinoma significativo.

Un estudio muy reciente muestra una mejoría de la predicción del cáncer de próstata con el uso combinado del 4K y la calculadora de riesgo europea [170]. La utilización de ambos recursos consigue una reducción de biopsias innecesarias superior al uso individual de cada herramienta. No obstante, concluye la publicación, que el uso de estos biomarcadores debe estandarizarse a nivel comercial sin un aumento significativo de los costes.





## **6. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Respondiendo al objetivo primario de este estudio, hemos elaborado un nomograma predictivo de cáncer de próstata. Al aplicar este nomograma para calcular el riesgo que tiene un individuo de nuestro medio de tener un cáncer de próstata, se mejora la capacidad predictiva del uso aislado de PSA.
2. El PSA no aporta capacidad predictiva en la decisión de si biopsiar o no a un paciente. La variable analítica que mayor capacidad predictiva aporta el cociente de PSA.
3. La edad, un tacto rectal sospechoso o la existencia de una lesión sospechosa en la ecografía se han identificado como factores predictores de cáncer de próstata. De forma inversa el volumen de próstata y el cociente de PSA/t han mostrado asociaciones significativas con la aparición de cáncer en la biopsia.
4. El antecedente familiar de cáncer de próstata no ha mostrado una significación estadística en su relación con la aparición de cáncer en nuestro estudio, probablemente por un problema metodológico.
5. Tras el análisis de validación interna realizado, al resultar el error de la estimación muy bajo, concluimos que el modelo desarrollado es estable en su capacidad de clasificación.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Caras RJ, Sterbis JR. Prostate cancer nomograms: a review of their use in cancer detection and treatment. *Curr Urol Rep*. 2014 Mar;15(3):391.
- [2] Prasad SM, Drazer MW, Huo D, Hu JC, Eggener. 2008 U.S.Preventive Services Task Force recommendations and prostate cancer screening rates. *JAMA* 2012;307(16):1692–4.
- [3]  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.GLOBOCAN 2012 v1.0, CancerIncidence and MortalityWorldwide: IARC CancerBase. 11 [Internet].Lyon, France: International Agency forResearchonCancer; 2013.
- [5] Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989, 142:66–70.
- [6] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.
- [7] Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S,et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
- [8] Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2015. 68: 1045.
- [9] Schoots, IG, Roobol MJ. From PROMIS to PRO-MRI in primary prostate cancer diagnosis. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 604.
- [10] Epstein JI. An Update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;Vol 183;433-40.
- [11] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244.
- [12] Cooperberg, MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.

## BIBLIOGRAFÍA

- [13] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2013 ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)).
- [14] Mottet N. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate cancer. European Association of Urology. 2020.
- [15] Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 120-34.
- [16] Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ* 2014; 186: 1225-34.
- [17] Livingston CJ, Freeman RJ, Mohammad A, Costales VC, Titus TM, Harvey BJ et al. Choosing Wisely in preventive medicine: the American College of Preventive Medicine's top 5 list of recommendations. *Am J Prev Med* 2016; 51: 141-9.
- [18] Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Mar-Apr. 60(2):70-98.
- [19] American Academy of Family Physicians. Prostate cancer: clinical preventive service recommendation. 2012 (<https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/prostate-cancer.html>).
- [20] American Urological Association. Early detection of prostate cancer: AUA guideline, 2013 (<https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>)
- [21] Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162: 718-25.
- [22] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v69-v77.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection, version 2.2016 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detecton.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detecton.pdf)).
- [24] Louie KS. UKNSC Screening for Prostate Cancer Review -2015 update. UK National Screening Committee, 2016.

## BIBLIOGRAFÍA

- [25] USPSTF Recommendation: Screening for Prostate Cancer. JAMA.2018;319(18):1901-1913.
- [26] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014; 384: 2027-35.
- [27] Zappa M, Puliti D, Hugosson J. A different method of evaluation of the ERSPC Trial confirms that Prostate-specific Antigen testing has a significant impact on prostate cancer mortality. European Urology 66(2014) 401-403.
- [28] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 125-32.
- [29] Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer 2017; 123: 592-9.
- [30] Berg CD. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: the prostate cancer screening results in context. Acta Oncol. 2011;50 Suppl 1:12-7.
- [31] Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J, et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. Int J Cancer. 2010; 126(10): 2387–2393.
- [32] Tsodikov A. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. Annals of internal medicine. 2017 167(7):449-455.
- [33] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol. 64(2013)876–892.
- [34] Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH et al. Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003; 95: 868–78.
- [35] Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. Med. Care 2013; 51: 295–300.

## BIBLIOGRAFÍA

- [36] Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of Prostate-Specific Antigen screening. *N Engl J Med*. 2012; 367(7):595–605.
- [37] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-24.
- [38] Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
- [39] Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National prostate cancer screening rates after the 2012 US Preventive Services Task Force recommendation discouraging prostate-specific antigen-based screening. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2416-23.
- [40] Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015; 314: 2054-61.
- [41] Bhindi B, Mamdani M, Kulkarni GS. Impact of the U.S. Preventive Services Task Force recommendations against prostate specific antigen screening on prostate biopsy and cancer detection rates. *J Urol* 2014; 193: 1519.
- [42] Banerji JS, Wolff EM, Massman JD, Odem-Davis K, Porter CR, Corman JM. Prostate Needle Biopsy Outcomes in the Era of the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation against Prostate Specific Antigen Based Screening. *J Urol*. 2016 Jan;195(1):66-73
- [43] Jemal A, Ma J, Siegel R, Fedewa S, Brawley O, Ward EM. Prostate cancer incidence rates 2 years after the US Preventive Services Task Force recommendations against screening. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1657-60.
- [44] Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer (Review) Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- [45] Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.
- [46] Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, et al. 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59 (3):311–8.

## BIBLIOGRAFÍA

- [47] Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O. 15-year follow up of a population based prostate cancer screening study. *The Journal of Urology*. 2009;181:1645-21.
- [48] Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "c-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII, *Nihon Hoigaku Zasshi* 25 (1971) 322.
- [49] Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species specific antigens of normal human prostate tissue. *J Immunol*. 1970;104:1329-1339.
- [50] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen, *Invest. Urol.* 17 (1979) 159.
- [51] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. Oct 8 1987;317(15):909-16.
- [52] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer, *N. Engl. J. Med.* 324 (1991) 1156.
- [53] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men, *J. Urol.* 151 (1994) 1283.
- [54] Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Impact of age, benign prostatic hyperplasia, and cancer on prostate-specific antigen level. *Cancer* 106 (2006), 1507-1513.
- [55] Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol.* 50(Suppl. 1), 61-75(2011).
- [56] Harvey P, Basuita A, Endersby D. A systematic review of the diagnostic accuracy of prostate specific antigen. *BMC Urology*; 2009, 9(1):14.
- [57] Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J. Urol.* 183(3),963-968 (2010).
- [58] Koie T, Mitsuzuka K, Narita S, Yoneyama T, Kawamura S, Kaiho Y et al. A solitary positive prostate cancer biopsy does not predict a unilateral cancer in radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol* 2015;49(2):103-107.



## BIBLIOGRAFÍA

- [59] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239–2246.
- [60] Digby M, Zhang XY, Richards RI. Human prostate specific antigen (PSA) gene: structure and linkage to the kallikrein-like gene, hGK-1. *Nucleic Acids Res.* 1989;17(5):2137.
- [61] Cleutjens KB, van Eekelen CC, van der Korput HA, Brinkmann AO, Trapman J. Two androgen response regions cooperate in steroid hormone regulated activity of the prostate-specific antigen promoter. *J Biol Chem.* 1996;271(11):6379-88.
- [62] McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod.* 1988;39(2):499-510.
- [63] Morote J, Segura RM, de Torres JA, Soler-Roselló A. Comportamiento del antígeno prostático específico en el tejido prostático: su correlación con la fosfatasa ácida prostática. *Actas Urol.* 1987; 11:180-3.
- [64] Morote J, López MA. Falsas elevaciones de PSA en mujeres y pacientes con carcinoma renal. *Actas Urol Espa.* 1983; 17:83-9.
- [65] Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014;26(3):259–264.
- [66] Sutkowski DM, Goode RL, Baniel J, Teater C, Cohen P, McNulty AM et al. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst.* Oct 6 1999;91(19):1663-9.
- [67] Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst.* Oct 6 1999;91(19):1635-40.
- [68] Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* Aug 1995;154(2 Pt 1):407-13.
- [69] Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* Sep 1993;42(3):276-82.
- [70] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 1998; 279(19):1542–1547.

## BIBLIOGRAFÍA

- [71] Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol. 1998;159(1):5-12.
- [72] Alapont JM, Navarro S, Budía A, España F, Morera F, Jiménez Cruz JF. PSA y hK2 en el diagnóstico de cáncer de próstata. Actas Urol Esp. 2008;32(6):575-588.
- [73] Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. CANCER 1994 sep 15;74(6):1667-73.
- [74] Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am. 1993;20(4):653-663.
- [75] Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol. 1993;150(2 Pt 1):369-373.
- [76] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. Jama. 1992; 267(16):2215-20.
- [77] Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. Urol Clin North Am. 1993;20(4):671-680.
- [78] Lein M, Koenig F, Jung K, McGovern FJ, Skates SJ, Schnorr D et al. The percentage of free prostate specific antigen is an age independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men. Br J Urol. 1998;82(2):231-236.
- [79] Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology. 2000;56(2):255-260.
- [80] Holmström B, Johansson M, Bergh A, Stenman U-H, Hallmans G, Stattin P. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. BMJ 2009;339:b3537.
- [81] Gómez Veiga F, Ponce J, Pértiga S. Impacto de los modelos predictivos y la toma de decisiones en cáncer de próstata: un debate integral. Arch. Esp. Urol. 2011;64(8):765-782.

## BIBLIOGRAFÍA

- [82] Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1972; 187.
- [83] Harrell F. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis: Springer Verlag, 2001.
- [84] Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4400–7.
- [85] Trujillano J, March J, Sorribas A. Methodological approach to the use of artificial neural networks for predicting results in medicine. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 Suppl 1: 59.
- [86] Kattan M. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003; 170: 76.
- [87] Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H. et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 794.
- [88] Calle M, Sánchez-Espigares J. Classification trees and regression in biomedical research. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 702.
- [89] Harrell FE Jr, Lee KL, Mark D B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 36.
- [90] Chun FK, Karakiewicz P, Huland H, Graefen M. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J. Urol.* 25(2), 131–142 (2007).
- [91] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making.* 2006;26(6):565–74.
- [92] Ramírez M, Trassierra M, Bahilo P, Pontones JL, Santamaría C, Ruiz-Cerda JL et al. Desarrollo de un modelo matemático preliminar para la detección de cancer de prostate en los pacientes con biopsias prostáticas de repetición. *Actas Urol Esp.* 2008;32(3):281-287.
- [93] Ramírez M, Bahilo P, Arlandis S, Santamaría C, Pontones JL, Jimenez-Cruz F. Validación prospectiva de un nomograma predictivo de la presencia de cancer de próstata en pacientes que se someten a biopsia transrectal ecodirigida de 10 cilindros. *Actas Urol Esp.* 2010;34(1):35-42.

## BIBLIOGRAFÍA

- [94] Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol* 2010; 57: 1–8.
- [95] Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montosori F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007; 52: 436–444.
- [96] Optenberg SA, Clark JY, Brawer MK, Thomson IM, Stein CR, Friedrichs P. Development of a decision-making tool to predict risk of prostate cancer: the Cancer of the Prostate Risk Index (CAPRI) test. *Urology* 1997;50:665–72.
- [97] Crawford ED, Abrahamsson PA. PSA-based screening for prostate cancer: how does it compare with other cancer screening tests? *Eur Urol* 2008;54:262–73.
- [98] Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 54(4): 709-713, 1999.
- [99] Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Rannikko S. et al. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 2002;41:619–27.
- [100] Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsiegh YC, Barrera E, Mori M et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels <10 ng/ml. *Cancer* 2003; 98:1417–22.
- [101] Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 173(6): 1930-1934, 2005.
- [102] Yanke BV, Carver BS, Bianco Jr FJ, Simoneaux WJ, Venable DD, Powell IJ et al. African-American race is a predictor of prostate cancer detection: incorporation into a pre-biopsy nomogram. *BJU Int* 2006;98: 783–7.
- [103] Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57:79–85.
- [104] Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 98(8): 529-534, 2006.

## BIBLIOGRAFÍA

- [105] Ngo TC, Turnbull BB, Lavori PW, Presti JC Jr. The prostate cancer risk calculator from the Prostate Cancer Prevention Trial underestimates the risk of high grade cancer in contemporary referral patients. *J Urol*. 2011; 185:483–487.
- [106] O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a non cancer diagnosis. *Urology* 2000; 55:553–559.
- [107] Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter V, Gonen M, Kattan M. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003; 170:1184-1188.
- [108] Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S. et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3582-8.
- [109] Carlson GD, Calvanese CB, Partin AW. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 1998;52:455–61.
- [110] Suzuki H, Komiya A, Kamiya N, Imamoto T, Kawamura K, Miura J et al. Development of a nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy among Japanese patients. *Urology* 2006;67:131–6.
- [111] Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Loblaw A et al. Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol*. 2006 Apr;13 Suppl 2:2-10.
- [112] Kawakami S, Numao N, Okubo Y, Koga F, Yamamoto S, Saito K et al. Development, validation, and head-to-head comparison of logistic regression-based nomograms and artificial neural network models predicting prostate cancer on initial extended biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 601–11.
- [113] Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Yano M, Miura J et al. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/ml. *Int. J. Urol*.2008. 15(7), 598–603.
- [114] Ohigashi T, Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, Nakashima J, Oya M. Predicting the probability of significant prostate cancer in Japanese men with serum prostate-specific antigen less than 10 ng/mL: Development of a novel pre-biopsy nomogram. *International Journal of Urology* 2010.17, 274–280.
- [115] Sooriakumaran P, John M, Christos P, Bektic J, Bartsch G, Leung R et al. Models to predict positive prostate biopsies using the Tyrol screening study. *Urology* 2011.78(4), 924–929.

## BIBLIOGRAFÍA

- [116] Nam R., Satkunavisam R., Chin J., Izawa J., Trachtenberg J., Rendon R., et al. Next-generation prostate cancer risk calculator for primary care physicians. *Can Urol Assoc J* 2018;12(2):E64-70.
- [117] Zaytoun OM, Kattan M, Moussa AS, Li J, Yu CH, Jones S. Development of improved nomogram for prediction of outcome of initial prostate biopsy using readily available clinical information. *Urology* 2011. 78, 392–398.
- [118] Nicolaiew N, Ploussard G, Chun F, Xylinas E, Allory Y, Salomon L et al. Prediction of the Risk of Harboring Prostate Cancer by a Prebiopsy Nomogram Based on Extended Biopsy Protocol. *Urol Int* 2013;90:306–311.
- [119] Tang P, Chen H, Uhlman M, Lin Y, Deng X, Bin Wang, et al. A nomogram based on age, prostate-specific antigen level, prostate volume and digital rectal examination for predicting risk of prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2013.15, 129–133.
- [120] Huang Y, Cheng G, Liu B, Shao P, Qin C, Li J, et al. A prostate biopsy strategy based on a new clinical nomogram reduces the number of biopsy cores required in high-risk patients. *BMC Urology* 2014;14:8.
- [121] Ahn JH, Lee JZ, Chun MK, Ha HK. Nomogram for prediction of prostate cancer with serum prostate specific antigen less than 10 ng/ml. *J Korean Med Sci* 2014;29:8-342.
- [122] Chen R, Xie L, Xue W, Ye Z, Ma L, Gao X, et al. Chinese Prostate Cancer Consortium Urol Oncol. Development and external multicenter validation of Chinese Prostate Cancer Consortium prostate cancer risk calculator for initial prostate biopsy. *Uro oncol* 2016 Sep;34(9):416.e1-7.
- [123] Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:421–4.
- [124] Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006. Sep;50(3):498–505.
- [125] Benecchi L, Pieri AM, Melissari M, Potenzoni M, Pastizzaro C. A Novel Nomogram to Predict the Probability of Prostate Cancer on Repeat Biopsy. *The Journal of Urology*. 2008. 180: 146-149.
- [126] Moussa S, Jones J, Yu C, Fareed K, Kattan M. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *2010 Drug Safety Research Unit*. 106, 1309–1314.

## BIBLIOGRAFÍA

- [127] Shariat, SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10(4): 262.
- [128] Eichler, K, Hempel S, Wilby J, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006 May; 175(5): 1605-12.
- [129] Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016 Jul 10;108(10).
- [130] Fowler JE, Jr., Bigler SA, Miles D, Yalkut DA. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(3):813-818.
- [131] Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):347-351.
- [132] Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1144-8.
- [133] Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 1):1520-1525.
- [134] Oliveira M, Marques V, Carvalho AP, Santos A. Head-to-head comparison of two online nomograms for prostate biopsy outcome prediction. *BJU International* 2000;107:1780-83.
- [135] Roobol MJ, Kranse R, Schröder FH. Prostate volume adjustment with rectal examination (DRE) within the ERSPC risk calculator. *J Urol* 2010; 183: e714 (AUA Meeting Abstracts Supplement).
- [136] Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435- 2439.
- [137] Carlsson S, Assel M, Vickers A. Letter to editor concerning "Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis". *Annals of Oncology* 2015; 26: 1031-1037.
- [138] Steyerberg EW, Vickers AJ: Decision curve analysis: A discussion. *Med Decis Making* 2008;28(1):146- 149.

## BIBLIOGRAFÍA

[139] Roobol MJ. The use of nomograms in the detection of prostate cancer. *Prostate* 2006; 66: 1266–7.

[140] Hatakeyama S, Yoneyama T. recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J clin oncol* 2017;22:214-221.

[141] Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Freschi M, Mistretta F et al. Relationship of chronic histologic prostatic inflammation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4–10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology* 2014;83(3):606–612.

[142] Lazzeri M, Haese A, Abrate A, de la Taille A, Redorta JP, McNicholas T, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int* 2013;112(3):313–321.

[143] Boegemann, M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq 65$  years. *BJU Int*, 2016.117(1): 72-9.

[144] Vickers AJ, Cronin A, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med*. 2008;8:6-19.

[145] Vickers AJ, Gupta A, Savage CJ, Pettersson K, Dahlin A, Bjartell A, et al. A panel of kallikrein marker predicts prostate cancer in a large, population-based cohort followed for 15 years without screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011(2):255–261.

[146] Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED, Wein AJ. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate* 2014;74(3):250–259.

[147] Nordstrom T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gronberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015;68(1):139-46.

[148] Gallotta A, Giannarinni G, Laurinni L. Clinical validation of the iXip index in avoiding unnecessary prostate biopsy: Results from a prospective multicenter study involving 426 patients. *Cancer treatment and reserch communications*. Vol 10.2017;40:45.

[149] Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Quian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with



## BIBLIOGRAFÍA

increased prostate specific antigen: a prospective study of 1962 cases. *J Urol* 2012;188(5):1726–1731.

[150] Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2014;16(3):487–492.

[151] Cui Y, Cao W, Li Q, Shen H, Liu C, Deng J, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 For detecting prostate cancer: a systematic review And meta-analysis. *Sci Rep* 2016 May 10;6:25776.

[152] US FDA. P100033: ProgenSA® PCA3 assay (2012).  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100033>.

[153] Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014 Mar;65(3):534–542.

[154] Tomlins, SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*, 2016 Jul;70(1):45-53.

[155] Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):740-748.

[156] Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 14(5):509–519.

[157] Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, Fegan JE, Haregewoin A, Kaldor RR, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014 Jun;30(6):1025–1031.

[158] Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 2013 Dec;190(6):2047–2053.

[159] Yoneyama T, Ohyama C, Hatakeyama S, Narita S, Habuchi T, Koie T, et al. Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 Jun 13;448(4):390–396.

## BIBLIOGRAFÍA

- [160] Kojima Y, Yoneyama T, Hatakeyama S, Mikami J, Sato T, Mori K et al. Detection of core2  $\beta$ -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase in post-digital rectal examination urine is a reliable indicator for extracapsular extension of prostate cancer. PLoS One 2015 Sep 21;10(9):e0138520.
- [161] Alix-Panabières C, Pantel K. Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. Clin Chem 2013 Jan;59(1):110–118.
- [162] Wang W, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA And prostate health index For aggressive prostate cancer: a meta-analysis. Sci Rep 2014 May 23;4:5012.
- [163] Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2017 Aug;15(4):429-439.e1.
- [164] Watson MJ, George AK, Maruf M, Frye TP, Muthigi I, Kongnyuy M, et al. Risk stratification of prostate cancer: integrating multiparametric MRI, nomograms and biomarkers. Future Oncol. 2016 Nov;12(21):2417-2430.
- [165] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar RK, et al. PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet 2017 Feb 25;358:815-822.
- [166] Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Bollito E, et al. The roles of multiparametric magnetic resonance Imaging, PCA3 And prostate health index- which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy?. J Urol. 2014 Jul;192(1):60-68.
- [167] Kaufmann S, Bedke J, Gatidis S, Hennenlotter J, Kramer U, Notohamiprodio M, et al. Prostate cancer gen 3 (PCA3) is of additional predictive value in patients with PI-RADS grade III (intermediate) lesions in the RMN-guide re-biopsy setting For prostate cancer. World J. Urol. 2016. 34(4), 509-515.
- [168] Leyten GH, Wierenga EA, Sedelaar JP. Value of PCA3 to predict biopsy outcome and its potential role in selecting patients For mpRMN. Int J Mol. Sci. 2013. 14(6) 11347-11355.
- [169] Salami SS, Vira MA, Turkbey B, Fakhoury M, Yaskiv O, Villani R, et al. Multiparametric magnetic resonance Imaging outperforms the prostate cancer prevention trial Risk calculator in predicting clinically significant prostate cancer. Cáncer 2014 Sep 15;120 (18) 2876-2882.
- [170] Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, van der Kwast TH, Kümmerlin IP, van Leenders GJLH, et al. Reducing unnecessary biopsies while detecting

## BIBLIOGRAFÍA

clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urol Oncol* 2019 Feb;37(2):138–144.

[171] Ankerst D, Straubinger J, Selig K, Guerrios L, De Hoedt L, Hernández J met al. A contemporary prostate biopsy risk calculator based on multiple heterogeneous cohorts. *Eur Urol*. 2018 August; 74(2): 197-203.

[172] Cormio L., Cindolo L., Troiano F., Marchioni M., Di Fino G., Mancini V. Et al. Development and internal validation of novel nomograms based on benign prostatic obstruction-related parameters to predict the risk of prostate cancer at first prostate biopsy. *Frente. Oncol* . 8: 438. doi: 10.3389

## BIBLIOGRAFÍA

**ANEXO 1.-**

**CONSENTIMIENTO**

**INFORMADO BIOPSIA DE**

**PRÓSTATA**

## ANEXO 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA DE PRÓSTATA



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

### SERVICIO DE UROLOGIA

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA BIOPSIA PROSTÁTICA

El \_\_\_\_\_ paciente

D. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_,

o \_\_\_\_\_ en \_\_\_\_\_ su \_\_\_\_\_ representación \_\_\_\_\_ D./Dña

manifiesto \_\_\_\_\_ que \_\_\_\_\_ he \_\_\_\_\_ sido \_\_\_\_\_ informado/a \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_\_ el

Dr/a \_\_\_\_\_

de los siguientes aspectos:

#### **\* Procedimiento:**

Mediante este procedimiento se pretende poder diferenciar entre enfermedades benignas y aquellas que no lo son, es decir, determinar si existe o no un cáncer de próstata, tras una exploración prostática anormal y/o una elevación patológica de los marcadores tumorales en sangre (antígeno prostático específico PSA).

La prueba consiste en la obtención de pequeños fragmentos de próstata con una aguja especial, guiándola mediante una ecografía que se realiza a través del recto con anestesia local. Con la aguja fina de biopsia se punciona la próstata y si es necesario los tejidos de alrededor. El número de muestras que se obtengan dependerá de los hallazgos de la ecografía transrectal o del número de biopsias que se le hayan realizado previamente. Los fragmentos son posteriormente enviados al servicio de Anatomía Patológica para analizarlos.

Para la preparación de la prueba se debe realizar dos días antes una dieta pobre en residuos.

La mañana de la biopsia debe ponerse un enema de limpieza de 250 cc. El día anterior a la prueba, el día de la prueba y dos días después tomará \_\_\_\_\_ cada \_\_\_\_\_ horas.

## ANEXO 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA DE PRÓSTATA

En algunas ocasiones durante la operación surgen situaciones inesperadas que pueden hacer variar el procedimiento quirúrgico previsto. Esta modificación sólo se realizará si es beneficiosa para mí

### **\* Alternativas:**

Actualmente no se dispone de una prueba alternativa que pueda descartar definitivamente un cáncer de próstata.

### **\* Riesgos:**

Los riesgos y complicaciones más relevantes que pueden presentarse son:

a).- Riesgos generales de cualquier intervención: infección o hemorragia de la herida quirúrgica, defectos en la cicatrización, apertura de la herida, flebitis, dolor prolongado en la zona intervenida, infección o hemorragia interna, trombosis, embolias, reacción vagal (hipotensión y bradicardia) que precise de reanimación cardiocirculatoria.

b).- Riesgos específicos

Hematoma en la zona de la intervención, hematuria (sangre en la orina), infección urinaria o dificultad miccional, incluso retención aguda de orina, uretrorragia (aparición de sangre por el meato urinario), hemospermia (sangre en el semen), rectorragia (aparición de sangre por el recto). Estas complicaciones en ocasiones pueden requerir tratamiento quirúrgico.

c).- Otros riesgos, complicaciones o secuelas que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, valores, etc.) son:

---

### ***Obtención de Imágenes y Publicaciones:***

Con el fin de tener recogido el caso clínico completo y poder valorar los resultados obtenidos, suelen realizarse fotografías antes y después de la cirugía, así como durante la misma. Además, y en algunos casos, debido al interés científico que puede tener cierta patología, suelen publicarse en determinados medios imágenes o datos de algunos pacientes, guardando siempre el adecuado anonimato (empleo de iniciales, difuminación de los ojos en las imágenes faciales u otros procedimientos que impidan la identificación). Estas publicaciones siempre tendrán un objetivo exclusivamente científico y destinado a círculos profesionales sanitarios.

## ANEXO 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA DE PRÓSTATA

Si **NO** desea que se utilicen sus datos o imágenes con esos fines, marque este recuadro

### ***Estudios de Investigación:***

Además, una vez realizados todos los estudios diagnósticos, la muestra extraída en la operación puede ser utilizada en **estudios de investigación**, tratándose los resultados de forma confidencial como marca la legislación

vigente. Si **NO** desea que las muestras se utilicen con esos fines, marque este recuadro

\_\_\_\_\_  
**Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene alguna duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.**

\_\_\_\_\_  
**DECLARO** haber recibido información verbal clara y sencilla sobre el procedimiento que se me va a realizar y además he leído este escrito. Asimismo, todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la operación, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibles alternativas, así como que no existen garantías sobre el resultado final satisfactorio de la cirugía. Por ello, libremente, doy mi **CONSENTIMIENTO** a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la intervención descrita.

**PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.**

Se me proporcionará una COPIA de este documento si lo solicito.

Observaciones \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ paciente:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma del paciente: Firma del médico:

(familiar o representante,

en caso de incapacidad)

Fdo: \_\_\_\_\_ Fdo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_



## **ANEXO 2.- INFORME DE CEIC**



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 18/102-E\_Tesis

26 de febrero de 2018

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2018, acta 2.1/18 ha evaluado la propuesta de la Tesis:

Título: “DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN NOMOGRAMA DE PROBABILIDAD DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN HOMBRES SANOS REFERIDOS. ESTUDIO DE COHORTES HISTÓRICA”

Código Interno: 18/102-E\_Tesis AUTOR de la Tesis: NATALIA PÉREZ ROMERO DIRECTOR de la Tesis: DR. JESÚS MORENO SIERRA. Servicio de Urología Versión Protocolo Evaluada: Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Que en este estudio:

o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio. o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados

éticos.

o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos

## ANEXO 2.- INFORME DE CEIC

exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicha Tesis. Lo que firmo en Madrid, a 26 de febrero de 2018

**Dra. Mar García Arenillas** Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Hospital Clínico San Carlos Página 1 de 1 Profesor Martín Lagos, s/n. - Puerta G - 4a Norte Madrid  
28040 Madrid España

Tel. 91 330 34 13 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico  
ceic.hcsc@salud.madrid.org

